

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

12(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2016

Comparative analysis of all-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk
Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии

Реализация медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака

Органопротективные эффекты серелаксина при тяжелой сердечной недостаточности

Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска

Приверженность к посещению ЛПУ и исходы острого коронарного синдрома

Диастолическая функция левого желудочка при кардиомиопатиях: роль скручивания сердца

Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов

**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

**Р
Ф
К**



- › Снижение риска смерти на 37%
- › Защита органов-мишеней от повреждения
- › Снижение выраженности симптомов и клинических признаков СН
- › Высокий уровень безопасности и переносимости

РЕАСАНЗ® – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РЕАСАНЗ® / REASANZ™. Лекарственная форма. Серелаксин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг/3,5 мл. **Показания к применению.** Острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением одновременно со стандартной терапией острой сердечной недостаточности, в том числе «петлевыми» диуретиками. **Противопоказания.** Шок различной этиологии. Повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Выраженная обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия). Препарат Реасанз® не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемую дозу препарата Реасанз® следует рассчитывать, исходя из массы тела пациента, и разводить в 250 мл 5%-го стерильного раствора декстрозы (глюкозы) для проведения двух последовательных внутривенных инфузий по 24 часа каждая при постоянной скорости введения 10 мл/ч. Если уровень САД снижается более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения, но при этом остается на уровне выше 100 мм рт.ст., скорость в/в инфузии препарата Реасанз® необходимо уменьшить на 50%. Если САД снижается у пациента до уровня ниже 100 мм рт.ст., следует прекратить инфузию препарата Реасанз®. **С осторожностью.** В связи с риском выраженного снижения АД во время введения препарата Реасанз® следует регулярно контролировать АД. Применение препарата Реасанз® у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердца или недавно перенесенными цереброваскулярными заболеваниями, такими как инсульт, не рекомендуется. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение препарата Реасанз® при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется, за исключением случаев, когда предполагаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Специальных исследований, посвященных взаимодействию серелаксина с другими лекарственными препаратами, не проводилось. **Побочное действие.** Часто (1–10%): выраженное снижение АД. **Форма выпуска.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 3,5 мг/3,5 мл. По 3,5 мл во флакон из бесцветного стекла класса I, укупоренный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой из полипропилена. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку. **Примечание для врачей.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению. Новартис Фарма АГ, Швейцария.

Teerlink et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial // Lancet 2013; 381: 29–39;
Косицына И.В., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и соавт. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности // Кардиологический вестник, 2014; 2 (9): 68–74.
СН – сердечная недостаточность.

Рег. удост. ЛП-002410 от 31.03.2014

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

ООО «Новартис Фарма»: Россия, 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;
тел.: (495) 967-12-70; факс: (495) 967-12-68; www.novartis.ru

607411/REA/A4/08.16/5000

 NOVARTIS

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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2016; v.12, N 4

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

Соучредители – ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» - 20168

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

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

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.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is

NEICON (лаборатория Elpub) supported by NEICON (Elpub lab)
На платформе PKP OJS powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 августа 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)

Голоikov А. П. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Дошчичин 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)

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)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

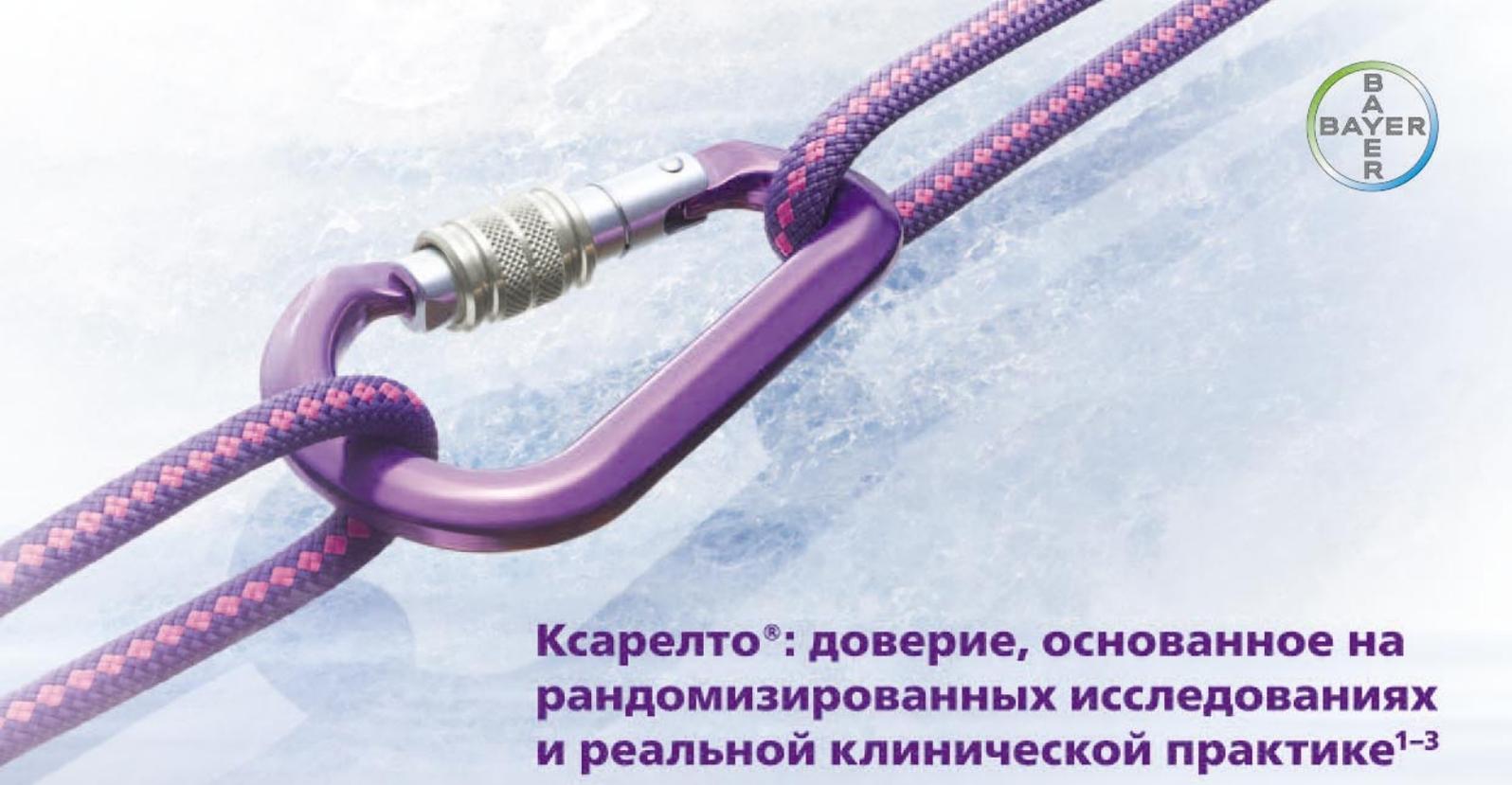
С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске**
Ф.И. Белялов, И.В. Самородская, С.В. Погодаева.....366
- Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования**
О.В. Гайсенюк, А.С. Леонов376
- Фильтрационная способность почек у больных подагрой**
Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева,
А.В. Говорин, М.Ю. Мишко380
- Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике**
Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман,
П.В. Долотовская, Л.И. Малинова385
- Связь аритмий со структурными изменениями сердца и нарушениями его функции по данным эхокардиографии у взрослого населения Заполярья**
Е.В. Затонская, Г.В. Матюшин,
Н.Г. Гоголашвили, Н.Я. Новгородцева391
- Морфометрические изменения левого желудочка и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией**
Р.Р. Кушхова, А.Г. Автандилов396
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**
- Реализация медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака в Российской Федерации**
С.А. Бойцов, П.К. Яблонский, М.Г. Гамбарян,
О.А. Суховская, О.М. Драпкина403
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Органопротективные эффекты серелаксина у пациента с тяжелой декомпенсацией сердечной недостаточности**
Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде,
А.Е. Соловьёва, И.А. Мерай414
- СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ**
- Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска**
О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева424

CONTENTS**ORIGINAL STUDIES**

- Comparative analysis of all-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk**
F.I. Belyalov, I.V. Samorodskaya, S.V. Pogodaeva366
- The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data**
O.V. Gaisenyuk, A.S. Leonov376
- Renal filtration function in patients with gout**
N.N. Kushnarenko, T.A. Medvedeva,
A.V. Govorin, M.Yu. Mishko380
- High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice**
N.F. Puchinyan, N.V. Furman,
P.V. Dolotovskaya, L.I. Malinova385
- The relationship of arrhythmias with structural and functional heart changes according to the echocardiography data in the adult population of the Arctic**
E. V. Zatonskaya, G.V. Matyushin,
N.G. Gogolashvili, N.Ya. Novgorodtseva391
- Morphometric changes of the left ventricle and characteristics of peripheral hemodynamics in patients with drug resistant hypertension**
R.R. Kushkhova, A.G. Avtandilov396
- PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH**
- The implementation of health care aimed at the cessation of tobacco use, treatment of tobacco dependence and consequences of tobacco consumption in the Russian Federation**
S.A. Boytsov, P.K. Yablonskiy, M.G. Gambaryan,
O.A. Sukhovskaya, O.M. Drapkina403
- NOTES FROM PRACTICE**
- Organoprotective effects of serelaxin in patients with severe decompensated heart failure**
Z.D. Kobalava, S.V. Villevalde,
A.E. Solov'jova, I.A. Merai414
- ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY**
- Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk**
O.M. Drapkina, O.N. Korneeva424



Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ♦ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 18 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 микроинкапсулированного.

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 тиапиридином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, 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, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда ПФГ назначается в низких дозах для поддержания проходности центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная 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. **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 злока-

чественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый аневризм 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 легкой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, судистой 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 антитромботические средства);
 - у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
- Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** у пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость 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), повышение активности печеночных трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровотечения: зуд (включая частые 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 11.12.2015.

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., Amarencu 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 MIDAS, Database: Monthly Sales December 2015. LRU.MKT.GM.06.2016.0883

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

NEW! ТЕПЕРЬ И В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК В ДОЗЕ 500 МГ



**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



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

- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Гиполипидемический эффект Урсосана доказан в мультицентровом исследовании РАКУРС
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей*
- УДХК в 2016 г. включена в «Клинические рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени Европейского общества по изучению печени (EASL), Европейского общества по изучению диабета (EASD) и Европейского общества по изучению ожирения (EASO)»**

* Исследование Prindex 2015 компании Синовейт Комкон

** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

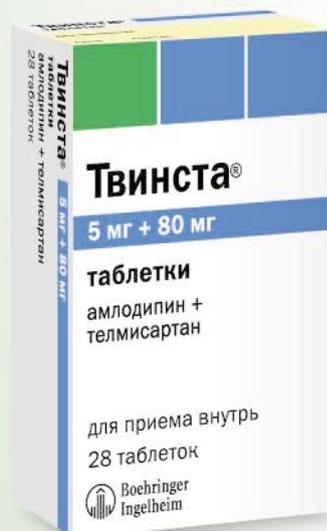
Тел./факс (495) 665-61-03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ДВОЙНАЯ СИЛА ЕДИНСТВА

Единственная фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина, предпочтительная для пациентов с АГ и сахарным диабетом (высоким риском ССО)^{1,2}



RU/TWY-161008

АГ — артериальная гипертензия.

ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

1. Neutel JM et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206-215.

2. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТВИНСТА®

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

- Не содержит никотин – вещество, формирующее зависимость¹
- Обладает уникальным двойным действием: ослабляет «симптомы отмены» никотина и снижает удовольствие от курения¹
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе разрешен к применению у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией²-⁵ и у пациентов старше 65 лет¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ЧАМПИКС®

достигает

88%

при соблюдении
полного курса приема⁶

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЧАМПИКС®

Торговое название: Чампикс®. **Международное непатентованное название:** варениклин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** никотиновая зависимость у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляются дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1-3 день – 0,5 мг один раз в сутки, 4-7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг два раза в сутки. **Побочные эффекты:** у пациентов, получавших варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). Она в большинстве случаев появлялась в начале лечения, была легкой или умеренно выраженной и редко требовала прекращения терапии. **Особые указания:** отмена Чампикс® после завершения лечения у 3% пациентов сопровождалась повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентов следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Более подробную информацию** см. в Инструкции по медицинскому применению препарата Чампикс® [Инструкция одобрена Росздравнадзором 18.06.2009, с изменениями от 03.04.13, 02.08.13 и 05.03.14].

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс®, одобрена Росздравнадзором от 18.06.2009 с изменениями от 03.04.2013, 02.08.2013 и 05.03.2014. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1, February 2009; 1-9. 3. Thomas KH et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti NA et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin DP et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591-9. 6. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1, February 2009; 1-9.

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3
Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный,
А.Д. Деев, М.Л. Гинзбург, С.Ю. Марцевич430

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Диастолическая функция левого желудочка при кардиомиопатиях с низкой фракцией выброса: роль скручивания при блокаде левой ножки пучка Гиса
Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель,
Г.В. Матюшин, В.С. Лыткина435

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Применение ривароксабана в реальной клинической практике: результаты проспективного наблюдательного исследования XANTUS у больных с фибрилляцией предсердий
С.Г. Канорский443

Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты
О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова, С.А. Бойцов450

Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска
И.Э. Денека, А.А. Светанкова, А.В. Родионов459

Клиническое значение новых оральных антикоагулянтов в профилактике тромбозмобилических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются
Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская465

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты I и II класса по классификации Вогана-Вильямса
Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина,
А.П. Переверзев, Н.А. Чухарева471

ЮБИЛЕИ

К юбилею Алексея Петровича Голикова479

Поздравляем Аляру Нурмухаметовну Закирову!481

К юбилею Юрия Михайловича Позднякова483

ИНФОРМАЦИЯ

VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа 25-26 октября 2016 г.
Информационное письмо485

Новые данные реальной клинической практики вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Ксарелто® у пациентов с фибрилляцией предсердий
Пресс-релиз компании Bayer487
Подписка на журнал489

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

Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry
Yu.V. Semenova, N.P. Kutishenko, A.V. Zagebelnyy,
A.D. Deev, M.L. Ginzburg, S.Yu. Martsevich430

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Diastolic function of the left ventricle in patients with cardiomyopathy and low ejection fraction: the role of torsion in left bundle branch block
E.N. Pavlyukova, D.A. Kuzhel,
G.V. Matyushin, V.S. Lytkina435

POINT OF VIEW

Application of rivaroxaban in clinical practice: results of a prospective observational study XANTUS in patients with atrial fibrillation
S.G. Kanorskii443

Fighting with obesity: the "gold standard" and new horizons
O.M. Drapkina, Yu.V. Dubolazova, S.A. Boytsov450

Resistant hypertension: epidemiology and risk factors
I.E. Deneka, A.A. Svetankova, A.V. Rodionov459

Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true
Yu.A. Bunin, S.V. Miklishanskaya465

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Antiarrhythmic drugs use in elderly patients. Vaughan Williams class I and II drugs
E.A. Ushkalova, S.K. Zyryanov, K.E. Zatolochina,
A.P. Pereverzev, N.A. Chukhareva471

ANNIVERSARIES

On the anniversary of Alexei P. Golikov479

Alara N. Zakirova congratulations!481

On the anniversary of Yuri M. Pozdnyakov483

INFORMATION

VI Caucasus scientific and educational conference of cardiology and internal medicine, 25-26 October, 2016
Information letter485

New data from clinical practice again confirmed the high efficacy and a favorable safety profile of the drug Xarelto® in patients with atrial fibrillation
Press release of the company Bayer487
Subscription to the journal489

COMPARATIVE ANALYSIS OF ALL-CAUSE AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN MOSCOW AND IRKUTSK

F.I. Belyalov^{1*}, I.V. Samorodskaya², S.V. Pogodaeva³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education
Mikrorajon Yubilejnyj 100, Irkutsk, 664079 Russia

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

³ Health Ministry of Irkutsk Region
Karla Marxa ul. 29, Irkutsk, 664003 Russia

Aim. To study standardized all-cause mortality and cardiovascular mortality (or deaths due to diseases of the circulatory system) in Irkutsk and Moscow including assessment in gender and age subgroups.

Material and methods. To compare mortality in the two cities data of Federal State Statistics Service were used with calculation of coefficients of mortality adjusted for European age pattern.

Results: Age-standardized indices of mortality per 100,000 of population were significantly lower in Moscow as compared to Irkutsk in the entire sample (697.6 vs 1157.8; $p < 0.00001$), in men (904.0 vs 1364.3; $p < 0.00001$) and in women (535.1 vs 822.7; $p < 0.00001$), and also in all age subgroups above 25 years. Cardiovascular diseases were dominated in the mortality patterns of the compared cities: 47% in Irkutsk, 64% in Moscow. Chronic forms of ischemic heart disease (47.9% in Irkutsk and 45.9% in Moscow) and cerebrovascular diseases (15.9% in Irkutsk and 16.7% in Moscow) were prevalent. There were significant distinctions in death rates encoded in such headings as: "Other forms of acute ischemic heart disease", "Atherosclerotic heart disease", "Cerebral atherosclerosis", "Hypertensive encephalopathy", and "Unspecified cardiomyopathy".

Conclusion. Irkutsk had higher standardized coefficients of all-cause and cardiovascular mortality as compared to Moscow in the total population, in men and in women and in majority of age subgroups. This can be explained by economic, social and climatic factors.

Keywords: all-cause mortality; cardiovascular mortality; city population.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):366-375

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-366-375>

Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске

Ф.И. Белялов^{1*}, И.В. Самородская², С.В. Погодаева³

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

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

³ Министерство здравоохранения Иркутской области
664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 29

Цель. Изучить стандартизованную общую смертность и смертность от болезней системы кровообращения среди населения Иркутска и Москвы, включая оценку в гендерных и возрастных группах

Материал и методы. Для сопоставления смертности двух городов использовали данные Федеральной службы государственной статистики с расчетом стандартизованных по европейской возрастной структуре коэффициентов смертности.

Результаты. Стандартизованные по возрасту показатели смертности населения на 100.000 населения существенно ниже в Москве по сравнению с Иркутском во всей выборке (697,6 против 1157,8; $p < 0,00001$), у мужчин (904,0 против 1364,3; $p < 0,00001$) и женщин (535,1 против 822,7; $p < 0,00001$), а также во всех возрастных группах, начиная с 25 лет. В структуре смертности сравниваемых городов доминируют болезни системы кровообращения: 47% в Иркутске, 64% в Москве. Среди последних преобладают хронические формы ишемической болезни сердца (47,9% в Иркутске; 45,9% в Москве) и cerebrovascularных болезней (15,9% в Иркутске; 16,7% в Москве). Имеют место существенные различия в частоте смертей, кодируемых в рубриках «Другие формы острой ишемической болезни сердца», «Атеросклеротическая болезнь сердца», «Церебральный атеросклероз», «Гипертоническая энцефалопатия», «Неуточненная кардиомиопатия».

Заключение. Установлены более высокие общие и сердечно-сосудистые стандартизованные коэффициенты смертности населения Иркутска по сравнению с Москвой среди всего населения, мужчин и женщин, а также в большинстве возрастных подгрупп, что может быть связано с экономическими, социальными и климатическими факторами.

Ключевые слова: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, городское население.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):366-375

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-366-375>

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

Author's information:

Farid I. Belyalov – MD, PhD, Professor of Chair of gerontology and geriatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Irina V. Samorodskaya – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of demographic aspects of population health, State Research Center for Preventive Medicine

Svetlana V. Pogodaeva – MD, Deputy Director of Department for Medical and Pharmaceutical Care Organization for Irkutsk city, Health Ministry of Irkutsk Region

Сведения об авторах

Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии ИГМАПО

Самородская Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения ГНИЦ ПМ

Погодаева Светлана Валерьевна – зам. начальника отдела по организации медицинской и лекарственной помощи по г. Иркутску Минздрава Иркутской области

Pattern of population mortality is an important aspect in estimation of health care system efficacy and in planning of medical service organization and measures for mortality reduction. Share of deaths due to diseases of the circulatory system (DCS) forms about half of all-cause mortality in the Russian Federation and 1.5-2-fold exceeds the similar indices of many countries [1-3].

Widely known and discussed demographic data on the entire country are averaged assessments of wide range of populated places from small settlements to metropolitans, where mortality can vary considerably. Statistical data concerning population mortality rates can be more reliable in large cities due to availability of equipped healthcare centers, skilled medical staff and advanced service of pathological anatomy [4]. Comparison of two cities is of great interest as this allows both to reveal similar distributions and trends and to detect peculiarities and distinctions. Such distinctions can be related to different economic, social, climatic, ecological, racial, cultural, behavioral factors and may significantly impact mortality rates.

The received data are of doubtless value for estimation of efficacy of municipal programs aimed at decrease in population mortality rates.

The aim of this work was to compare standardized rates of all-cause mortality and mortality due to diseases of the circulatory system in populations of Irkutsk and Moscow including assessment in gender and age subgroups.

Material and methods

Statistical data used in this work were provided by services of the State statistics. Annual reports of the Federal State Statistics Service, containing the C51 statistical forms: "Deaths by sex and one-year of age groups" and data on average annual population size (men/women) by one-year of age groups for 2014 year were used as a source of information on mortality rates in Moscow. The similar statistical forms for Irkutsk were provided by the Irkutsk Statistics Service.

Standardized coefficients of mortality (SCM) calculated per 100,000 of population were used for comparison of mortality rates (all-cause mortality, mortality in age subgroups, cardiovascular mortality) in the two cities. The so called "European age structure" of population recommended by the World Health Organization was chosen as a "standard population".

The direct method of standardization was used. Data of Moscow were calculated using the original program for assessment of mortality indices and potential years of life lost due to premature mortality in territorial entities of the Russian Federation (the author is A.V. Pustelenin).

Структура смертности населения является важной составляющей оценки работы системы здравоохранения и планирования ресурсов для мероприятий по организации медицинской службы и снижению смертности. В Российской Федерации доля смертей от болезней системы кровообращения (БСК) составляет почти половину и превосходит показатели многих стран в 1,5-2 раза [1-3].

Широко известные и обсуждаемые демографические данные всей страны являются усредненной оценкой широкого спектра населенных пунктов от малых поселков до мегаполисов, в которых смертность может варьировать в очень широком диапазоне. Статистические данные по смертности населения в крупных городах могут быть более надежными в связи с наличием достаточно оснащенных лечебных учреждений, подготовленных врачебных кадров, развитой патологоанатомической службы [4]. Большой интерес представляют сравнение двух городов, что позволяет, с одной стороны, выявить сходные распределения и закономерности, а с другой – определить особенности и отличия. Последние могут быть связаны с различием экономических, социальных, климатических, экологических, расовых, культурных, поведенческих факторов и существенно повлиять на показатели смертности.

Полученные данные представляют несомненную ценность для оценки и совершенствования муниципальных программ, направленных на снижение смертности населения.

Цель настоящей работы заключается в сравнении стандартизированной общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения среди населения Иркутска и Москвы, включая оценку в гендерных и возрастных группах.

Материал и методы

Статистические данные, использованные в статье, были представлены органами государственной статистики. Источником информации о показателях смертности в Москве служили переданные по запросу ГНИЦПМ годовые отчеты Росстата, содержащие статистические формы С51 «Смерти по полу и однолетним возрастным группам» и среднегодовой численности населения (мужчины/женщины) в одногодичных возрастных группах за 2014 г. Аналогичные формы по Иркутску предоставлены ИркутскСтатом по запросу Министерства здравоохранения Иркутской области.

Для сопоставления смертности (общей, в возрастных группах, сердечно-сосудистой) двух городов использовали стандартизированные коэффициенты смертности (СКС), рассчитанные на 100.000 населения. В качестве «стандартного населения» была выбрана европейская возрастная структура населения, рекомендованная Всемирной Организацией Здравоохранения.

Использовался прямой метод стандартизации. Данные по Москве рассчитывались с помощью оригинальной программы для анализа показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ (автор А.В. Пустеленин).

For statistical calculations the Statistica 12.5 program (StatSoft Inc., USA) was used. Distinctions were estimated by means of the «2x2» tables and the χ^2 test. Distinctions at $p < 0.01$ were considered significant.

Results

Gender and age structure of Moscow population was characterized by larger share of men older than 35 and women above 45 years as compared to Irkutsk. This underlines importance of adjustment of single age distribution (Fig. 1).

Yearly mortality rate was higher in Irkutsk than in Moscow (1.2% vs 1.0%; $p < 0.00001$), at that a share of deceased men was larger in Irkutsk than in Moscow (51.4% vs 47.4%; $p < 0.00001$), while share of deceased women – in Moscow than in Irkutsk (52.6% vs 48.6%; $p < 0.00001$) (Table 1). The similar ratios were received at age standardization.

When comparing the data for the entire population, men and women SCM were significantly lower in Moscow, than in Irkutsk ($p < 0.00001$).

DCS headed the list of Moscow and Irkutsk population mortality pattern in 2014 (Figure 2), cancerous diseases came second. In Irkutsk mortality pattern was characterized by significantly higher influence of

Для статистических расчетов использовали программу Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Оценка различий в показателях проводилась с использованием таблиц «2x2» и критерия χ^2 . Значимыми считали различия при $p < 0,01$.

Результаты

В половозрастной структуре населения Москвы зарегистрирована большая доля мужчин старше 35 лет и женщин старше 45 лет по сравнению с Иркутском, что подчеркивает важность приведения к единому возрастному распределению (рис. 1).

За год в Иркутске умерла большая доля населения, чем в Москве (1,2% против 1,0%; $p < 0,00001$), при этом в Иркутске умерло больше мужчин нежели в Москве (51,4% против 47,4%; $p < 0,00001$), а в Москве, соответственно, больше женщин (52,6% против 48,6%; $p < 0,00001$) (табл. 1). Аналогичные соотношения получили при использовании стандартизированных по возрасту показателей.

При сравнении данных для всего населения, мужчин и женщин СКС были существенно ниже в Москве по сравнению с Иркутском ($p < 0,00001$).

В структуре смертности населения и Москвы и Иркутска в 2014 г. на первом месте находятся БСК (рис. 2), а второе место заняли онкологические заболевания. В структуре смертности в Иркутске значительно больший вклад, чем в

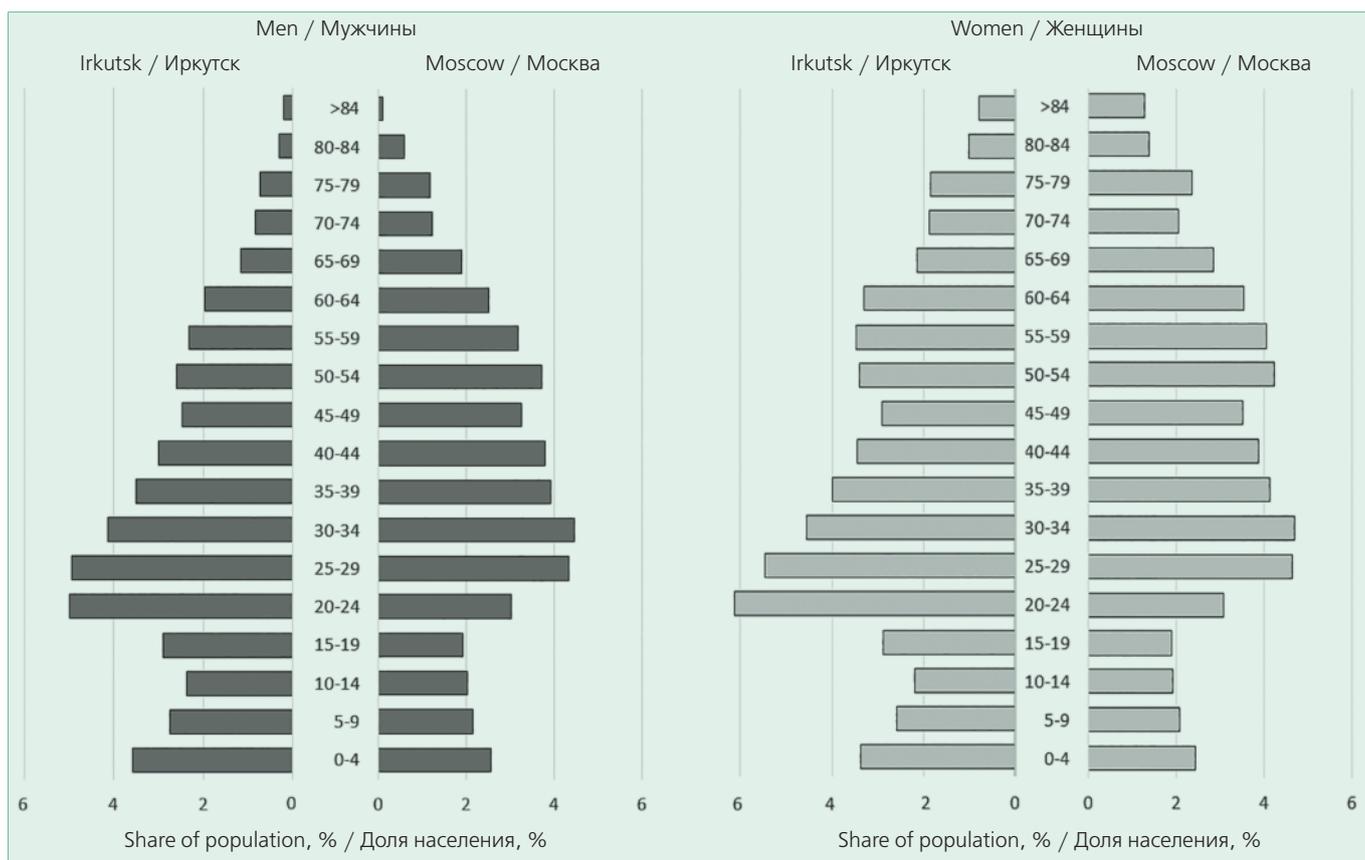


Figure 1. Distribution of the population by 5-year age subgroups in Irkutsk and Moscow (data for 2014)

Рисунок 1. Распределение населения по 5-летним возрастным группам в Иркутске и Москве (данные за 2014 г.)

Table 1. Population mortality indices in Moscow and Irkutsk in 2014

Таблица 1. Показатели смертности населения в Москве и Иркутске за 2014 г.

Parameter / Параметр	Irkutsk / Иркутск	Moscow / Москва
Population size at the beginning of the year, n / Население на начало года, n	612 973	12 152 915
Men, n / Мужчины, n	273 616	5 607 637
Women, n / Женщины, n	339 357	6 545 278
Number of the deceased, n (%) / Количество умерших, n (%)	7 325 (1.2)	117 473 (1.0)*
Deceased men, n (%) / Количество умерших мужчин, n (%)	3 764 (51.4)	55 732 (47.4)*
Deceased women, n (%) / Количество умерших женщин, n (%)	3 561 (48.6)	61 741 (52.6)*
Mortality per 100,000 of the population in the year, n / Смертность на 100.000 населения в год, n	1 196	966.9*
SCM per 100,000 of the population / СКС на 100.000 населения	1 157.8	697.6*
SCM per 100,000 of men / СКС на 100.000 мужчин	1 364.3	904*
SCM per 100,000 of women / СКС на 100.000 женщин	822.7	535.1*

*p<0.00001 as compared to the similar index in Irkutsk
SCM – standardized coefficient of mortality

*p<0,00001 по сравнению с аналогичным показателем в Иркутске
СКС – стандартизированный коэффициент смертности

external factors, infectious and lung diseases than in Moscow (Figure 2).

Significant increase in mortality rates among men in Irkutsk and Moscow started already in 25-34-year-old age, the next period of a notable increase in mortality in men was observed in 50-64 years (Fig. 3). Women revealed smoother trend of mortality rise beginning from age of 25 years and with a notable increase after 50 years, and the most significant increase in death rates accounted for age of 75 years and above.

Mortality rates in Irkutsk in age subgroups above 25 years significantly exceeded these in Moscow, at

Москве, вносят внешние причины, инфекционные заболевания, болезни органов дыхания (рис. 2).

Существенное повышение смертности населения в Иркутске и Москве начинается у мужчин уже в 25-34 летнем возрасте, следующий период заметного увеличения смертности у мужчин наблюдается в 50-64 года (рис. 3). У женщин наблюдается более плавная тенденция возрастания смертности, начиная с 25 лет, с заметным увеличением после 50 лет, а наиболее значительный рост числа смертей приходится на возраст 75 лет и старше.

Сравнение смертности демонстрирует значимое превышение смертности в Иркутске в возрастных группах, на-

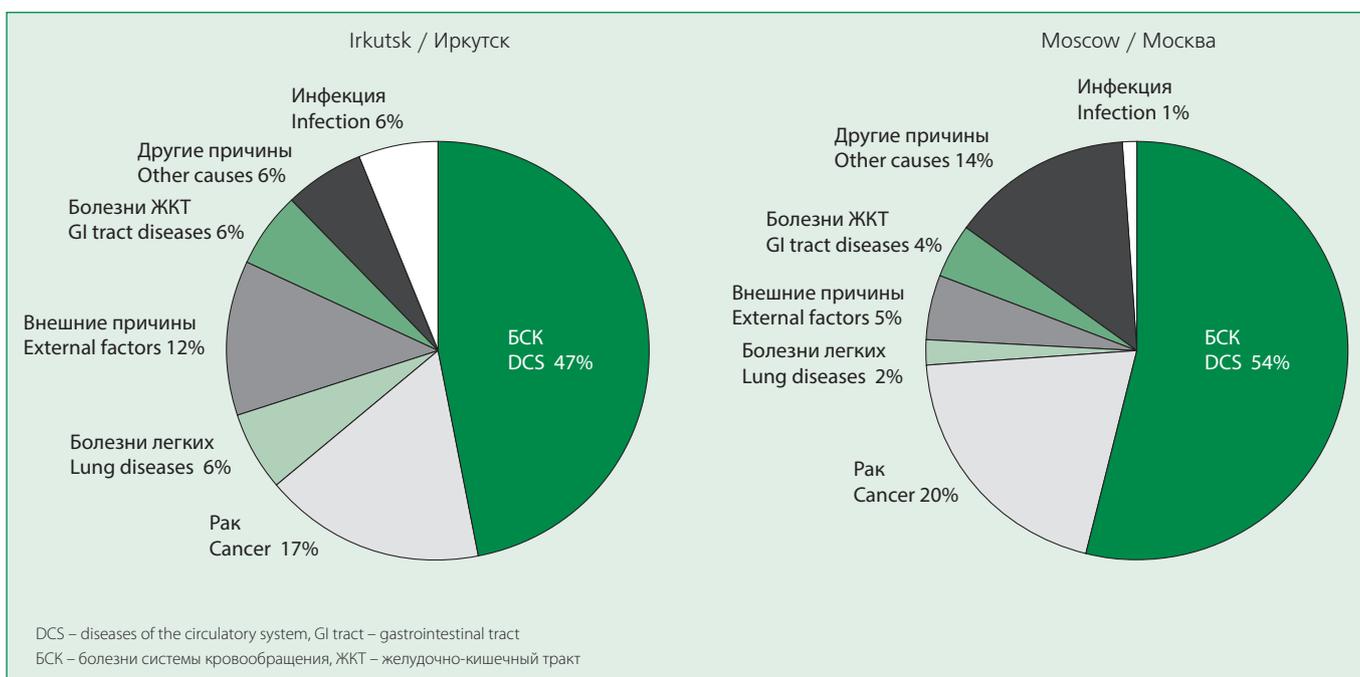


Figure 2. Mortality rates patterns for populations of Irkutsk (at left) and Moscow (at right) in 2014

Рисунок 2. Структура смертности населения Иркутска (слева) и Москвы (справа) в 2014 г.

*All-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk
Общая и сердечно-сосудистая смертность в Москве и Иркутске*

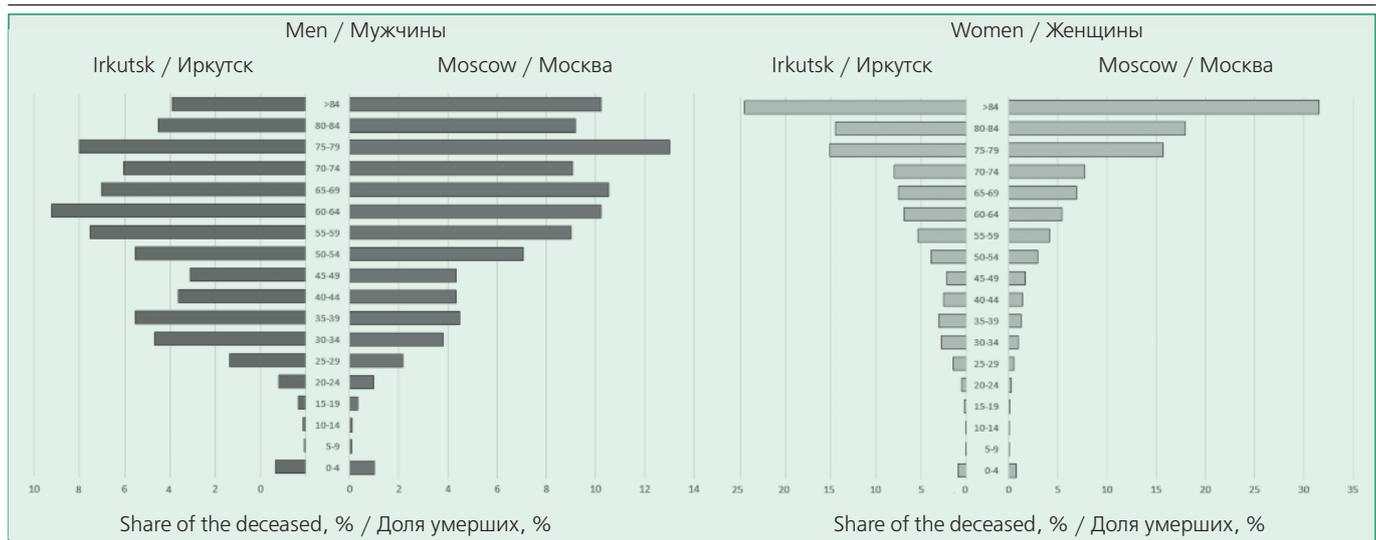


Figure 3. Distribution of the deceased by 5-year age subgroups in Irkutsk and Moscow (data for 2014)

Рисунок 3. Распределение долей умерших по 5-летним возрастным группам в Иркутске и Москве в 2014 г.

that the maximum distinctions were observed in the age subgroups of 30-39 years (Table 2).

Immediate causes of death in men and women are presented in Figures 4 and 5, where DCS clearly dominates, mainly due to ischemic heart disease (IHD). Both women and men in Moscow more often, than in Irkutsk, died of DCS - 61 vs 56% ($p < 0.0001$), respectively, and 47 vs 39% ($p < 0.0001$), respectively.

чаяя с 25 лет, с максимальными различиями в возрасте 30-39 лет (табл. 2).

Непосредственные причины смерти среди мужчин и женщин представлены на рис. 4 и 5, где очевидно доминирование БСК, преимущественно ишемическая болезнь сердца (ИБС). Женщины и мужчины в Москве чаще, чем в Иркутске, умирают от БСК – 61 против 56% ($p < 0,0001$) и 47 против 39% ($p < 0,0001$), соответственно.

Table 2. Population mortality rates in age subgroups in men and women in Irkutsk and Moscow in 2014

Таблица 2. Показатели смертности населения в возрастных группах у мужчин и женщин в Иркутске и Москве за 2014 г.

Age interval (years) Возрастной интервал (лет)	Mortality per 100,000 of the population / Смертность на 100.000 населения								
	Total / Общая			Men / Мужчины			Women / Женщины		
	Irkutsk Иркутск	Moscow Москва	Δ%	Irkutsk Иркутск	Moscow Москва	Δ%	Irkutsk Иркутск	Moscow Москва	Δ%
0-4	199.5	166	+20.2	232.9	177.3	+31.4	164.2	153.9	+6.7
5-9	9.2	16.9	-45.6	11.8	15.6	-24.4	6.3	18.3	-65.6
10-14	25.1	17.6	+42.6	34.5	20	+72.5	14.9	15	-0.7
15-19	62.2	60.8	+2.3	73.5	78.7	-6.6	50.8	42.7	+19.0
20-24	95.6	97.8	-2.2	147.7	149	-0.9	53.3	47.6	+12.0
25-29	280.8	141.2*	+98.9	419.5	228.1*	+83.9	155.4	60*	+159.0
30-34	658.7	245.4*	+168.4	994.1	389.8*	+155.0	355	107.7*	+229.6
35-39	857.8	333.1*	+157.5	1328.5	523.9*	+153.6	446	151.6*	+194.2
40-44	768.1	352.4*	+118.0	1154.8	521.6*	+121.4	431.5	186.2*	+131.7
45-49	822.5	420.5*	+95.6	1274.6	611.8*	+108.3	439.1	243*	+80.7
50-54	1149.4	596.9*	+92.6	1779.1	876.8*	+102.9	670	352.2*	+90.2
55-59	1552.5	864.5*	+79.6	2530.2	1301.6*	+94.4	900.3	521.9*	+72.5
60-64	2075.2	1232.8*	+68.3	3514.7	1869.1*	+88.0	1217.6	778.6*	+56.4
65-69	3010.4	1759.4*	+71.1	4781.3	2548.9*	+87.6	2050.5	1232.6*	+66.4
70-74	3535.8	2475.1*	+42.9	5898.4	3386.8*	+74.2	2479.8	1927.8*	+28.6
75-79	5775.1	3939*	+46.6	8510.2	5016.9*	+69.6	4713.5	3394.5*	+38.9
80-84	9371.5	6705.7*	+39.8	13031.9	7076.1*	+84.2	8270.7	6547.5*	+26.3
>84	17908	12161.5*	+47.3	18152.1	10571.4*	+71.7	17850.6	12720.3*	+40.3

* $p < 0.00001$ as compared to the similar index in Irkutsk

* $p < 0,00001$ по сравнению с аналогичным показателем в Иркутске

*All-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk
Общая и сердечно-сосудистая смертность в Москве и Иркутске*

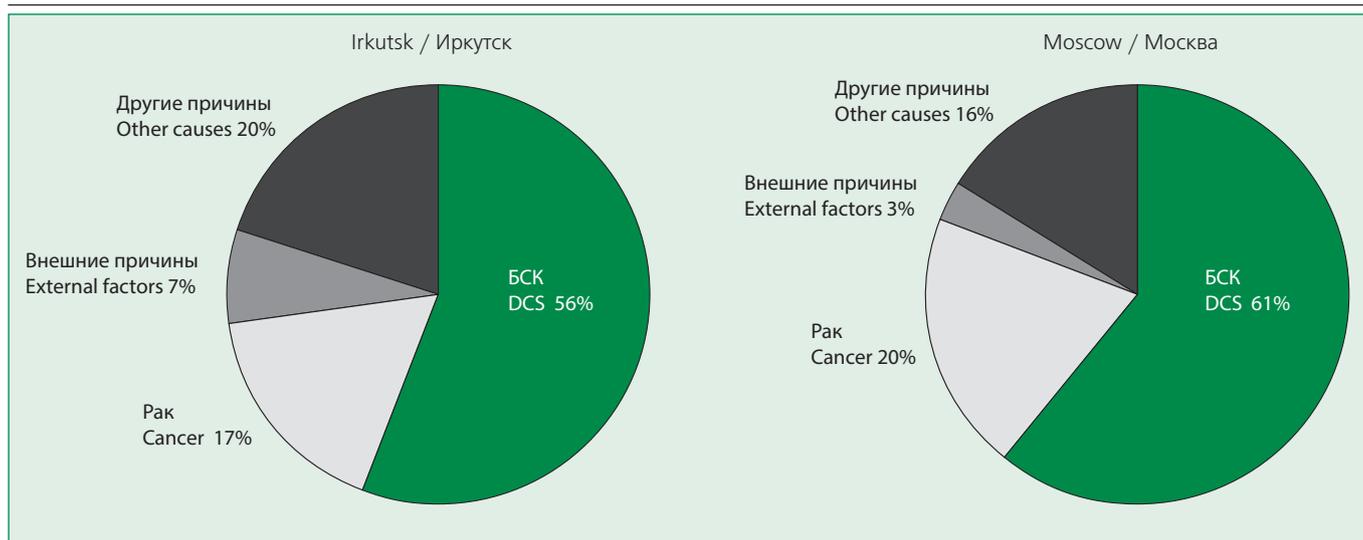


Figure 4. Patterns of women mortality rates in Irkutsk (at left) and in Moscow (at right) in 2014
Рисунок 4. Структура смертности женщин в Иркутске (слева) и Москве (справа) в 2014 г.

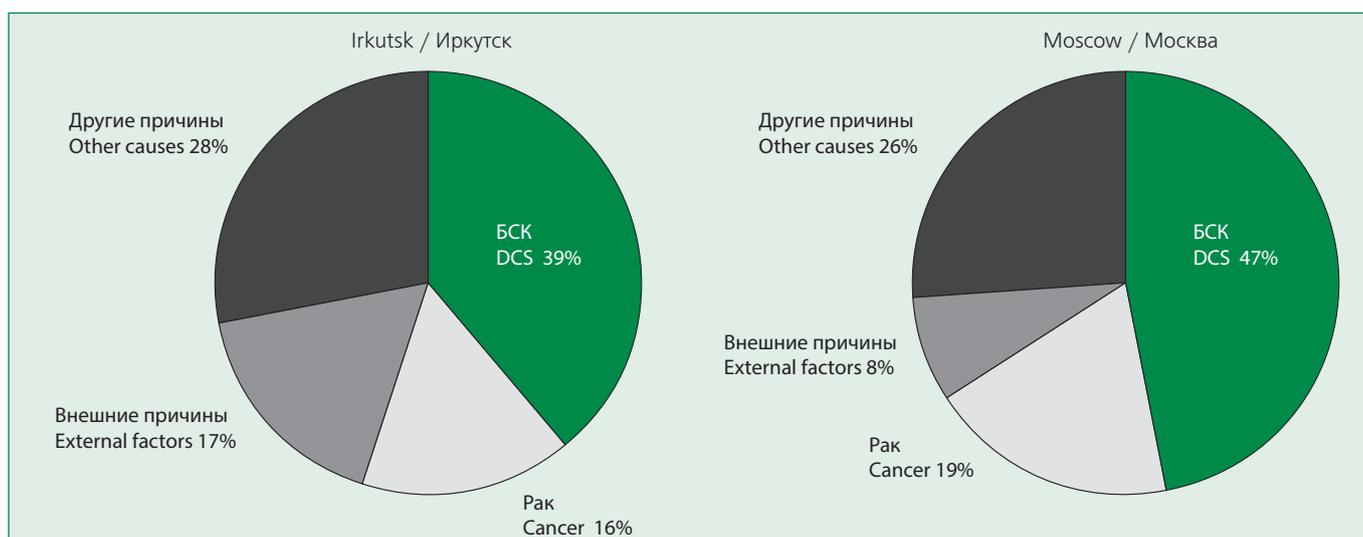


Figure 5. Patterns of men mortality rates in Irkutsk (at left) and in Moscow (at right) in 2014
Рисунок 5. Структура смертности мужчин в Иркутске (слева) и Москве (справа) в 2014 г.

The proportion of DCS among the direct causes of death in women was significantly higher than that in men in both compared cities ($p < 0.0001$). At that 95% of women died of DCS in age of above working one, while majority of men (67%) died of DCS, conversely, until retirement age. It should be noted that age distinctions also influenced the mortality pattern – Moscow as compared to Irkutsk was characterized by larger share of elderly women who more often die of DCS and cancer, while Irkutsk revealed larger share of deaths caused by external factors.

Figure 6 demonstrates that chronic diseases and IHD – in the first place, were the most frequent causes of cardiovascular deaths in Irkutsk and Moscow. At the same time it is obvious that lethal outcomes in majority of cases occur acutely, often due to acute is-

Доля БСК среди непосредственных причин смерти у женщин заметно выше, чем у мужчин в обоих сравниваемых городах ($p < 0,0001$). При этом женщины умирают от БСК в 95% случаев в возрасте старше трудоспособного, а мужчины наоборот – в большинстве случаев (67%) умирают от БСК в возрасте до наступления пенсионного возраста. Следует отметить, что на структуру смертности оказывают влияние и возрастные различия – в Москве доля пожилых женщин, среди которых чаще регистрируют смерти от БСК и рака, выше, чем в Иркутске, а в Иркутске – больше доля смертей от внешних причин.

На рис. 6 показано, что согласно представленным данным основная часть сердечно-сосудистых смертей в Иркутске и Москве относилась к хроническим заболеваниям, в первую очередь – хронической ИБС. В то же время очевидно, что летальные исходы в подавляющем большинстве случаев

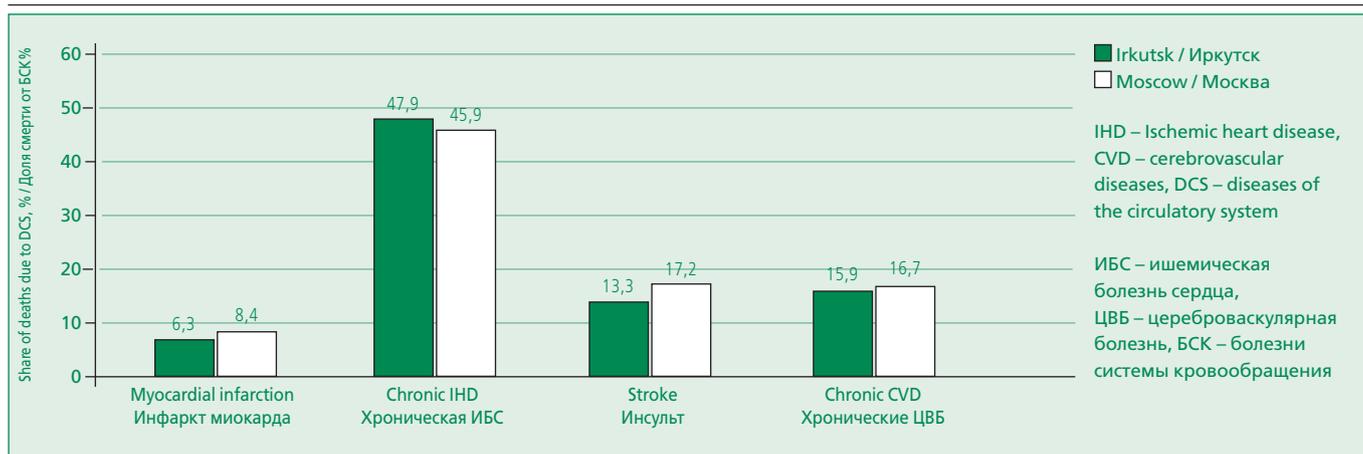


Figure 6. Shares of deaths due to frequent acute and chronic DCS in Irkutsk in Moscow in 2014. Codes for myocardial infarction (I 21-23, I27-128), chronic IHD (I25, I29-132), stroke (I60-64, I41-144), cerebrovascular disease (I67.2, I67.9, I45, I47-149) were used.

Рисунок 6. Доли смертей от частых острых и хронических БСК в Иркутске и в Москве в 2014 г. Использованы коды инфаркта миокарда (I21-23, I27-128), хронической ИБС (I25, I29-132), инсульта (I60-64, I41-144), ЦВБ (I67.2, I67.9, I45, I47-149)

chemia, haemorrhage, pulmonary edema, or ventricular fibrillation.

SCM due to specific causes and group of causes of death in Moscow and Irkutsk are listed in Table 3. It shows that there are considerable distinctions in the headlines: "Other forms of acute IHD", "Atherosclerotic heart disease", "Cerebral atherosclerosis", "Hypertensive encephalopathy", and "Unspecified cardiomyopathy".

Discussion

The study revealed significantly higher SCM (1.7 times) in Irkutsk as compared to Moscow (1 158 vs 698 per 100,000 of population; $p < 0.00001$). Similar results were received at comparison of Moscow demographic data with those of other Russian Federation cities and regions. At that significantly greater reduction in mortality rates was found in Moscow [5].

The phenomenon of significant distinctions in mortality rates in different cities of a country is well known. For example, cardiovascular mortality rates in different cities of the United Kingdom varied several times [2]. So, in 2015, the age-standardized cardiovascular mortality was 382 and 207 per 100,000 of the population in Glasgow and London, respectively. The authors attributed the high mortality rate in Glasgow as compared to the major cities of England with a lower socio-economic level, cultural and behavioral particularities of the population [6, 7].

More developed health care system, greater accessibility of highly qualified and specialized medical aid, including myocardial revascularization in patients with acute and chronic IHD, can impact distinctions in mortality rates [8]. At the same time it is difficult to explain the revealed distinctions in mortality

развиваются остро, чаще вследствие острой ишемии, кровоизлияния, отека легких или фибрилляции желудочков.

В табл. 3 представлены СКС в Москве и Иркутске от отдельных причин и групп причин смерти. Как видно из таблицы, имеют место существенные различия в рубриках «Другие формы острой ИБС», «Атеросклеротическая болезнь сердца», «Церебральный атеросклероз», «Гипертоническая энцефалопатия», «Неуточненная кардиомиопатия».

Обсуждение

В исследовании выявлен существенно больший (в 1,7 раза) СКС в Иркутске по сравнению с Москвой (1 158 против 698 на 100.000 населения; $p < 0,00001$). Аналогичные данные получены при сравнении демографических данных Москвы и других городов и регионов РФ, при этом в Москве отмечены существенно большие темпы снижения смертности [5].

Феномен существенного отличия уровней смертности в различных городах одной страны хорошо известен. Например, в Соединенном Королевстве Великобритании сердечно-сосудистая смертность в разных городах различалась в несколько раз [2]. Так, стандартизированная по возрасту сердечно-сосудистая смертность в 2015 г. в Глазго составила 382, а в Лондоне – 207 на 100000 населения. Высокую смертности в Глазго, по сравнению с крупными городами Англии, связывают с более низким социально-экономическим уровнем, особенностями культуры и поведения населения [6, 7].

Наличие более развитой системы здравоохранения, большая доступность высококвалифицированной и специализированной медицинской помощи, включая реvascularизацию миокарда у пациентов с острой и хронической ИБС, может повлиять на различия в смертности [8]. Вместе с тем, выявленные различия показателей смертности меж-

*All-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk
Общая и сердечно-сосудистая смертность в Москве и Иркутске*

Table 3. Indices of cardiovascular mortality in men and women in Irkutsk and Moscow in 2014 (per 100,000 of the population)
Таблица 3. Показатели смертности населения от болезней системы кровообращения у мужчин и женщин в Иркутске и Москве за 2014 г. (на 100.000 населения)

Disease Заболевание	Code by ICD-10 Код Росстата (МКБ-10)	Irkutsk / Иркутск			Moscow / Москва		
		Total Общая	Men Мужчины	Women Женщины	Total Общая	Men Мужчины	Women Женщины
Cardiovascular diseases Болезни системы кровообращения	121-155 (I00-I99)	542.0	732.7	426.9	348.1	422.6	286.6
Ischemic heart disease / ИБС							
IHD / ИБС	127-133 (I20-I25)	298.6	324.3	216.6	191.2	241.9	152.5
Other forms of acute IHD Другие формы острой ИБС	133 (I20, I24)	163.0	188.1	138.7	4.4	8.0	2.2
Myocardial infarction / Инфаркт миокарда	127-128 (I21-I23)	35.8	37.3	29.7	29.9	40.5	22.2
Chronic IHD (uncertain, other forms) Хроническая ИБС (неуточненная, прочие формы)	131-132 (I25.2-9)	73.7	75.8	54.7	56.4	85.9	37.7
Atherosclerotic heart disease Атеросклеротическая болезнь сердца	129 (I25.1)	25.4	35.3	20.1	100.1	107.5	90.0
Cerebrovascular diseases / Цереброваскулярные болезни							
Cerebrovascular diseases Цереброваскулярные болезни	141-150 (I60-I69)	166.9	191.0	149.7	115.1	123.6	105.0
Stroke / Инсульт	141-144 (I60-I64)	72.6	99.3	56.9	41.1	71.8	52.2
Brain infarction / Инфаркт мозга	143 (I63)	49.9	67.6	39.8	41.3	46.5	36.4
Brain and other intracerebral hemorrhages Внутри мозговые и другие внутримозговые кровоизлияния	142 (I61-I62)	18.5	25.5	14.1	16.2	21.0	12.4
Subarachnoid hemorrhage Субарахноидальное кровоизлияние	141 (I60)	2.3	3.0	1.7	3.1	3.8	2.7
Cerebral atherosclerosis Церебральный атеросклероз	145 (I67.2)	64.2	58.5	64.6	3.8	3.5	3.9
Sequelae of cerebrovascular disease Последствия цереброваскулярной болезни	149 (I69)	9.2	13.5	7.4	20.0	23.1	17.7
Uncertain cerebrovascular disease Цереброваскулярная болезнь неуточненная	148 (I67.9)	5.0	4.3	5.1	0.4	0.2	0.5
Hypertensive encephalopathy Гипертоническая энцефалопатия	146 (I67.4)	11.1	11.1	10.7	0.3	0.3	0.4
Other cardiovascular diseases / Другие болезни системы кровообращения							
Essential hypertension Гипертоническая болезнь	123-125 (I11-I13)	4.7	9.3	3.3	8.7	10.0	7.4
Sudden death Внезапная смерть (так описанная)	139 (I46.1)	1.3	2.0	0.9	0.1	0.26	0.1
Alcoholic cardiomyopathy Алкогольная кардиомиопатия	135 (I42.6)	2.6	2.7	1.8	3.3	5.8	1.2
Unspecified cardiomyopathy Кардиомиопатия неуточненная	136 (I42.9)	12.5	17.3	8.8	2.5	3.9	1.2
Myocardial degeneration Дегенерация миокарда	137 (I51.5)	6.9	7.3	2.0	0.02	0.02	0.02
Uncertain heart failure Сердечная недостаточность неуточненная	138 (I50.9)	4.4	7.3	3.3	0.3	0.4	0.2
ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th edition, IHD – ischemic heart disease МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, ИБС – ишемическая болезнь сердца							

rates between Irkutsk and Moscow almost in all age subgroups above 25 years (Table 2) by existing differences in the health care system and prevalence of cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, diabetes mellitus) in two cities.

Influence of economic factors, including personal income, on mortality rates is well known. Regions with low income are characterized by significantly higher cardiovascular morbidity and mortality rates as compared to those with high income, even at less risk factors burden [9-11]. Negative effect of economic and social factors goes up in periods of significant slowdown of economy development rate, what is typical for the studied period in the Russian Federation. [12, 13].

Aspiration of socially active and mobile young population to migrate to the capital can also contribute significantly to indices of population health. From the other side, influence of city settings, such as transport infrastructure, the intensity of vehicular traffic, air pollution, on all-cause and cardiovascular mortality rates cannot be underestimated [14-18].

Climate can also significantly impact all-cause and cardiovascular mortality rates [19]. In particular, a greater number of days with temperatures higher and lower than usual in summer and in winter increases morbidity and mortality, especially from DCS and infections. In winter months of 2011-2012 in England cardiovascular mortality rates in men and women were 15% and 17% higher, respectively [2].

Contribution of DCS to the mortality structure of the population in the compared cities is much greater, than that in the developed countries. For example, according to the National Center for Health Statistics in the US in 2013 DCS made 31% of all causes of death, and in the United Kingdom in 2012 – 28% [2, 15]. Age-standardized DCS mortality rates also were significantly lower: 224 and 166 per 100,000 of population in the USA and United Kingdom, respectively.

Accuracy of diagnostics of a disease which was the direct cause of death is very important for correct assessment of a mortality pattern. However it is rather difficult for doctors to diagnose a certain acute cardiovascular disease in frequent cases of in-home lethal outcomes with no sufficient information and post-mortem examination.

The study revealed substantial distinctions in mortality rates from different DCS. For example, in Irkutsk deaths of elderly patients without postmortem examinations were often encoded as "other forms of acute IHD" or "chronic IHD", while in Moscow heading "atherosclerotic heart disease" was used more often in such cases.

Other studies revealed similar problems concerning differences in encoding and doctors' insufficient training in terms of cause of death detection.

ду Иркутском и Москвой практически во всех возрастных подгруппах после 25 лет (табл. 2) сложно объяснить существующими различиями в системах здравоохранения двух городов и распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет).

Хорошо известно влияние на смертность экономических факторов, включая различия в доходах населения. В регионах с низким доходом частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертей заметно выше, чем в регионах с высоким доходом, даже несмотря на меньшую нагрузку факторами риска [9-11]. Негативное влияние экономических и социальных факторов возрастает в периоды значительного снижения темпов развития экономики, что характерно для исследуемого периода в Российской Федерации [12, 13].

Стремление социально активного и мобильного молодого населения к миграции в столицу также может внести существенный вклад в показатели здоровья населения.

С другой стороны, нельзя недооценивать вклад в уровень общей и сердечно-сосудистой смертности городских условий, включая транспортную инфраструктуру, интенсивность движения автотранспорта, загрязнение воздуха [14-18].

Существенный вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность может оказать климат [19]. В частности, большее число дней с более высокой и низкой, чем обычно, температурой летом и зимой увеличивает заболеваемость и смертность, особенно от БСК и инфекций. В Англии в зимние месяцы 2011-2012 гг. умерло от БСК на 15% больше мужчин и на 17% больше женщин [2].

Вклад БСК в структуру смертности населения сравнимых в работе городов существенно превосходит таковой в развитых странах. Например, по данным National Center for Health Statistics в США в 2013 г. БСК составили 31% всех причин смертности, а в Соединенном Королевстве Великобритании в 2012 г. – 28% [2, 15]. Стандартизированная по возрасту смертность от БСК также была существенно ниже – 224 и 166 на 100.000 населения в США и Соединенном Королевстве соответственно.

Важным для корректной оценки структуры смертности является точность установленных заболеваний, являющихся непосредственной причиной смерти. Однако, врачам при частых смертельных исходах на дому без достаточной информации и без аутопсии, сложно установить диагноз конкретного острого сердечно-сосудистого заболевания.

В исследовании выявлены очень большие различия в показателях смертности от ряда БСК. Например, в Иркутске смерти пожилых пациентов без аутопсии часто кодируют как «другие формы острой ИБС» или «хронической ИБС», в то время как в Москве в этих случаях чаще используют рубрику «атеросклеротической болезни сердца».

Аналогичные проблемы, связанные с различием подходов к кодировкам и недостаточной подготовкой врачей в области определения первоначальной причины смерти, выявлены в других исследованиях. Например, стандарти-

For instance, age-standardized rates of mortality from cardiovascular diseases differed in 3-19 times in several Poland cities [20]. Such distinctions can complicate development of specialized guidelines for improvement of programs focused on population mortality reduction.

Therefore, we determined higher all-cause and cardiovascular mortality rates in the population of Irkutsk as compared to Moscow. To ascertain the reasons of such distinctions special studies are necessary, which includes comparison of social, economic, behavioral and other factors. This will make it possible to develop more efficient municipal programs to reduce population mortality rates.

Conclusion

Age-standardized population mortality rates were significantly lower in Moscow as compared to Irkutsk in entire sample, in men, in women and also almost in all age subgroups. DCS accounted for about half of all causes of death in the mortality patterns of the compared cities. Chronic forms of IHD and cerebrovascular disease were prevalent in primary causes of death due to DCS. According to Irkutsk and Moscow demographic data there were significant distinctions in death rates encoded in such headings as: "Other forms of acute IHD", "Atherosclerotic heart disease", "Cerebral atherosclerosis", "Hypertensive encephalopathy", and "Unspecified cardiomyopathy".

Disclosures. All authors declare no potential conflicts of interest, requiring disclosure in this article.

References / Литература

1. Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E., et al. Global and Regional Patterns in Cardiovascular Mortality From 1990 to 2013. *Circulation* 2015;132:1667-78.
2. Cardiovascular Disease Statistics 2015. British Heart Foundation Centre On Population Approaches For Non-communicable Disease Prevention. London: British Heart Foundation; 2015.
3. Deaths: Leading Causes for 2012. *National Vital Statistics Reports* 2015;64(10):1-93.
4. Belyalov F.I., Pogodaeva S.V., Zaitsev A.P. et al. Medical demography and causes of mortality of Irkutsk population. Irkutsk: RIO IGMАPO; 2016. In Russian (Белялов Ф.И., Погодаева С.В., Зайцев А.П., и др. Медицинская демография и причины смертности населения Иркутска. Иркутск: RIO ИГМАПО; 2016).
5. Pogosova N.V., Oganov R.G., Suvorov S.V. Why Moscow has lower cardiovascular mortality rates than other regions of Russian Federation? *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14(2):4-12. In Russian (Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Суворов С.В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? *Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика* 2015;14(2):4-12).
6. Walsh D., McCartney G., McCullough S. Exploring potential reasons for Glasgow's 'excess' mortality: Results of a three-city survey of Glasgow, Liverpool and Manchester. *Glasgow: Glasgow Centre for Population Health*; 2013. 164 p.
7. McCartney G., Collins C., Walsh D. Accounting for Scotland's excess mortality: towards a synthesis. *Glasgow: Glasgow Centre for Population Health*; 2013.
8. Ro YS., Shin S.D., Kitamura T., et al. Temporal trends in out-of-hospital cardiac arrest survival outcomes between two metropolitan communities: Seoul-Osaka resuscitation study. *BMJ Open* 2015;5(6):e007626.
9. Shalnova S.A., Conradi A.O., Karпов Iu.A. et al. Assessment of cardiovascular mortality in 12 RF regions, participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". *Russian Journal of Cardiology* 2012;97(5):6-11. In Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах РФ, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский Кардиологический Журнал* 2012;97(5):6-11).

зированные по возрасту показатели смертности от заболеваний сердца в нескольких городах Польши отличались в 3-19 раз [20]. Такие различия могут затруднить выработку специализированных рекомендаций по совершенствованию программ, направленных на снижение смертности населения.

Таким образом, установлена более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность населения Иркутска по сравнению с Москвой. Для уточнения причин выявленных различий требуется проведение специальных исследований, включающих сопоставление социально-экономических, поведенческих и других факторов, что позволит разрабатывать более эффективные муниципальные программы по снижению смертности населения.

Заключение

Стандартизированные по возрасту показатели смертности населения существенно ниже в Москве по сравнению с Иркутском во всей выборке, у мужчин и женщин, а также почти во всех возрастных группах. В структуре смертности сравниваемых городов почти половину первоначальных причин смерти занимают БСК. Среди первоначальных причин смертности от БСК преобладают хронические формы ИБС и цереброваскулярной болезни. В демографических данных по Иркутску и Москве имеют место существенные различия в частоте смертей в рубриках «Другие формы острой ИБС», «Атеросклеротическая болезнь сердца», «Церебральный атеросклероз», «Гипертоническая энцефалопатия», «Неуточненная кардиомиопатия».

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

10. Tuppin P., Ricci-Renaud P., de Peretti C., et al. Frequency of cardiovascular diseases and risk factors treated in France according to social deprivation and residence in an overseas territory. *Int J Cardiol* 2014;173(3):430-5.
11. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *NEJM* 2014;371:818-27.
12. Kondo N., Sembajwe G., Kawachi I., et al. Income inequality, mortality, and self-rated health: meta-analysis of multilevel studies. *BMJ* 2009;339:b4471.
13. Wennerholm C., Grip B., Johansson A., et al. Cardiovascular disease occurrence in two close but different social environments. *Int J Health Geogr* 2011;10:5.
14. Fecht D., Fortunato L., Morley D., et al. Associations between urban metrics and mortality rates in England. *Environ Health*. 2016;15 Suppl 1:34.
15. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-60.
16. Brunekreef B., Beelen R., Hoek G., et al. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study. *Res Rep Health Eff Int* 2009;(139):5-71.
17. Lanzinger S., Schneider A., Breitner S., et al. Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study. *Environ Int* 2016;88:44-52.
18. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A., et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease. An Update to the Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331-78.
19. Crimmins A., Balbus J., Gamble J.L. et al., Eds. U.S. Global Change Research Program. Impacts of Climate Change on Human Health in the United States: A Scientific Assessment. Washington, DC: издательство; 2016.
20. Wojtyniak B., Jankowski K., Zdrojewski T., Opolski G. Regional differences in determining cardiovascular diseases as the cause of death in Poland: time for change. *Kardiol Pol* 2012;70(7):695-701.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ДАННЫЕ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.В. Гайсенок*, А.С. Леонов

Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Цель. Изучить частоту назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от типа ФП, и причины их назначения по данным когортного исследования.

Материал и методы. В исследование включено 58 пациентов с ФП. Изучались частота назначения ОАК, в т.ч. новых ОАК (НОАК), в зависимости от типа ФП и причины назначения этих препаратов.

Результаты. Частота применения ОАК в группе исследования составила 46,5% (варфарин – 22,4%, НОАК – 20,7%), антиагрегантов – 60,3%. Причинами назначения ОАК были противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состоявшегося кровотечения) – 5,2%; неспособность пациента соблюдать рекомендации и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать НОАК – 25,8%; предпочтение врача, основанное на отказе или предпочтении пациента – 22,4%. Назначение ОАК у пациентов с постоянной формой ФП регистрировалось значительно чаще, чем при пароксизмальной форме ФП (85,71% против 24,32%; $\chi^2=17,9$; $p<0,0001$).

Заключение. Без назначения ОАК остается большой процент пациентов с ФП. Исправить сложившуюся ситуацию позволит более активное применение НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, причины назначения терапии, новые оральные антикоагулянты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):376–379

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>

The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data

O.V. Gaisnok*, A.S. Leonov

Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

Aim. To study the rate of prescription of oral anticoagulants (OAC) in patients with atrial fibrillation (AF) depending AF type and the reasons for their not-prescribing according to cohort study data.

Material and methods. Patients (n=58) with AF were included into the study. The rate of OAC, including new OAC (NOAC), prescription depending type AF and the reasons for their not-prescribing were studied.

Results. The rate of OAC use was 46.5% (warfarin – 22.4%, NOAC – 20.7%), antiplatelet agents use – 60.3%. The reasons for the lack of OAC use were: contraindications (high risk of hemorrhage or bleeding history) – 5.2%; patient's inability to comply with the recommendations and the valvular AF, which does not allow to recommend NOAC – 25.8%; preference for a doctor based on the patient's refusal or preference – 22.4%. OAC use in patients with persistent AF was recorded significantly more frequently than in paroxysmal AF (85.71% vs 24.32%; $\chi^2=17.9$; $p<0.0001$).

Conclusions. A large part of patients with AF remains without OAC prescribing. More active use of NOAC will allow to correct current situation.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, reasons for drugs non-prescribing, new oral anticoagulants.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):376–379

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovgaisnok@fgu-obp.ru

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) акцент на антикоагулянтной терапии в схеме лечения полностью оправдан, ведь тромбоэмболические осложнения являются для них одной из самых страшных угроз. Однако статистические данные всех наблюдателей свидетельствуют о том, что свыше трети пациентов остаются по тем или иным причинам без антикоагулянтной терапии [1–3].

Прямые пероральные антикоагулянты в силу своей ценовой категории имеют гораздо меньшее распространение, чем антагонисты витамина К (АВК), в частности, варфарин. Однако терапия АВК требует большого участия со стороны пациента, в связи с чем значительно снижается приверженность лечению. Линчак Р.М. и соавт. в собственном анализе изучили амбулаторные карты 143 пациентов, принимающих варфарин. Учи-

тывая рекомендованную частоту контроля МНО не реже 1 раза в мес и время нахождения МНО в целевом диапазоне 2–3, лишь у 12,8% больных терапия была признана адекватной [4].

В связи с этим достаточно большими остаются перспективы применения пероральных антикоагулянтов (ОАК), не требующих регулярного лабораторного контроля МНО, но при этом показывающих эффективность, в целевых дозах сравнимую с варфарином [5,6].

Регистры, ставшие актуальными механизмами анализа реальной клинической практики, призваны не только задать вектор для планирования крупных исследований, но и помочь практикующим врачам взглянуть на собственную работу со стороны. На базе отделения нашей больницы создан регистр пациентов с фибрилляцией предсердий, первоочередной задачей которого явилась оценка назначаемости антикоагулянтной терапии.

Цель исследования: изучить частоту назначения ОАК и причины их назначения у пациентов с ФП по данным когортного исследования.

Сведения об авторах:

Гайсенок Олег Владимирович – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии Объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ

Леонов Антон Сергеевич – врач-терапевт того же отделения

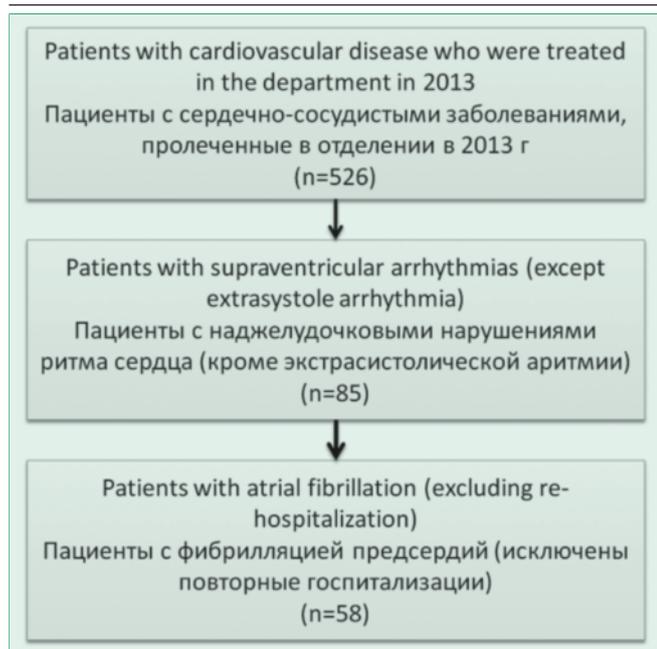


Figure 1. Scheme of selection of patients to the study
 Рисунок 1. Схема отбора пациентов

Материал и методы

В настоящее исследование включены все пациенты с ФП, госпитализированные в отделение общей кардиологии ФГБУ ОБП УД Президента РФ за 2013 г. Формирование когорты исследования проводилось на правилах формирования регистра, подробная методология которого описана в предыдущих публикациях [7].

Данному регистру, в котором изучалась тактика ведения пациентов с ФП, было присвоено название Регистр Отделения общей Кардиологии (РОК-ФП-2013). Схема отбора пациентов представлена на рис. 1. Диагноз ФП устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями [8]. У всех включенных в исследование пациентов с ФП проведен анализ назначений перо-

Table 1. Rate of prescription of anticoagulant and antiplatelet therapy, depending on the type of atrial fibrillation

Таблица 1. Назначаемость антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в зависимости от типа фибрилляции предсердий

Получаемая терапия	Форма фибрилляции предсердий	
	Постоянная (n=21)	Пароксизмальная (n=37)
АКТ, n (%)	18 (85,7)	9 (24,3)
ААТ (препараты АСК), n (%)	9 (43,7)	26 (70,3)
Без терапии, n (%)	0	3 (8,1)
АКТ+ААТ, n (%)	6 (28,6)	1 (2,7)
ААТ без АКТ, n (%)	3 (14,3)	25 (67,6)
АКТ без ААТ, n (%)	12 (57,1)	8 (21,6)

АКТ – антикоагулянтная терапия; ААТ – антиагрегантная терапия

ральных антикоагулянтов на момент выписки, а также причин неназначения этих препаратов.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Применялись стандартные методы описательной статистики. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В окончательный анализ вошли данные 58 пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий». Среди них у 37 (63,8%) пациентов был выставлен диагноз пароксизмальной формы ФП, а у 21 пациента (36,2%) – постоянная форма ФП. Частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (вне зависимости от формы ФП) составила 46,6% (n=27). При этом более половины из них получали АВК – 51,9% (n=14; 24,1% от общего числа больных с ФП). Еще 12 человек получали один из новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) – 20,7% от общего числа больных с ФП (44,4% от числа больных, получающих антикоагулянтную терапию). Среди НОАК наибольший процент назначения имел дабигатран этексилат, который получали 25,9% больных (12,1% от общего числа больных с ФП). Один пациент находился на постоянной терапии надропарином кальция.

Частота назначения антикоагулянтной терапии значительно изменится, если взглянуть на группы пациентов, разделенные в зависимости от формы ФП (табл. 1).

У пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=37), в т.ч. по данным анамнеза, антикоагулянтная терапия назначалась реже, чем при постоянной форме (24,35 против 85,7%), при этом варфарин получали 4 пациента, НОАК – 5 пациентов. Однако 70,3% пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=26) получали антиагрегантную терапию, в том числе двойную антитромбоцитарную терапию после проведенного ЧКВ (n=1) и терапию клопидогрелом вместе с дабигатраном (n=1).

Стоит отметить, что 56 пациентов из попавших в регистр имели 2 и более баллов по шкале CHADS-VASc, что диктовало необходимость обязательной антикоагулянтной терапии. Лишь 3 из них имели высокий риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. Причины неназначения данных препаратов у этих пациентов были связаны с наличием сопутствующих заболеваний, резко увеличивающих серьезные геморрагические осложнения, либо наличие их в анамнезе. 1-й пациент имел рак мочевого пузыря с рецидивирующей гематурией; 2-й пациент – язвенную болезнь желудка с

Table 2. Reasons for the lack of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the study

Таблица 2. Причины неназначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в данном исследовании

Причина	Количество пациентов
Противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состоявшегося кровотечения), n (%)	3 (5,2)
Неспособность пациента придерживаться или контролировать терапию АВК и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать НОАК, n (%)	15 (25,8)
Предпочтение врача, в т.ч. основанное на отказе пациента, n (%)	13 (22,4)
АВК – антагонисты витамина К; ФП – фибрилляция предсердий; НОАК – новые пероральные антикоагулянты	

рецидивирующим эрозивным гастритом, получающий постоянную терапию ингибиторами протонной помпы; 3-я пациентка – тяжело контролируемая медикаментозно артериальную гипертензию и анемию.

Значимые различия в назначении антикоагулянтной терапии при сравнении групп в зависимости от формы ФП были получены как при расчете критерия χ^2 с поправкой Уейтса ($\chi^2=17,9$; $p<0,0001$), так и при применении точного критерия Фишера ($p<0,0001$).

В целом причины неназначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, полученные при анализе данных настоящего исследования, представлены в табл. 2.

Наличие клапанной ФП ограничивало возможность назначения НОАК у пациентов, неспособных придерживаться или контролировать терапию АВК. Клапанная ФП в нашем исследовании классифицировалась при наличии в диагнозе у пациента клапанного порока сердца, подтвержденного проведением контрольного эхокардиографического исследования. В нескольких слу-

чаях возможность назначения НОАК была ограничена их высокой стоимостью для пациентов.

У некоторых пациентов наличие ФП фигурировало в амбулаторном диагнозе, но не находило подтверждения со стороны пациента при сборе анамнестических данных и не имело зарегистрированного подтверждения на архивных ЭКГ. Данный факт позволял усомниться в диагнозе, но не позволял его полностью отвергнуть. В подобных случаях предпочтение врача соответствовало предпочтению пациента в неназначении АКТ.

Обсуждение

Проблемы назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП крайне актуальны, широко распространены и требуют дополнительного анализа со стороны врачебного сообщества. Подтверждением этого являются данные отечественных регистров, посвященные изучению и назначаемости необходимой медикаментозной терапии у пациентов с ФП.

Проблемы недостаточного назначения препаратов с доказанным влиянием на прогноз пациент с ФП, в частности АОК, актуальны не только для нашей страны. Аналогичные данные были опубликованы по результатам крупного американского регистра ФП ORBIT-AF [13], в котором основными причинами неназначения ОАК были: предпочтение врача (47,7%); отказ или предпочтение пациента (21,1%); эпизод состоявшегося кровотечения (20,2%); частые падения/слабость (10,8%); высокий риск кровотечения (9,8%); неспособность пациента придерживаться или контролировать терапию (4,7%).

Аналогичные причины неназначения АКТ были констатированы ранее в предшествующих европейских публикациях, посвященных данной проблеме [14, 15].

Table 3. Comparison of anticoagulant therapy in patients with AF in the Russian registers

Таблица 3. Сравнение назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в отечественных регистрах [9-12]

Параметр	Регистр					
	Рекваза, 2012-2013 (n=3690)	Рафак, 2011-2014 (n=681)	«Однодневный» регистр, 2012 (n=715)	Профиль-I, 2011 (n=274)	Профиль-II, 2012-2013 (n=671)	Рок, 2013 (n=526)
Частота выявления ФП, %	14,3	100	14,3	21,5	14,7	11,1
Кол-во пациентов в окончательном анализе	530	681	102	59	99	58
Применение антикоагулянтов, % в т.ч.:	4,2	62,1	49	30,5	49	46,5
- варфарин	3,6	45,4	49	28,8	29	22,4
- аценокумарол	-	-	-	-	-	1,7
- дабигатран	0,6	13,9	-	1,7	14	12,1
- ривораксабан	-	2,8	-	-	6	5,2
- апсиксабан	-	-	-	-	-	3,4
- надропарин	-	-	-	-	-	1,7
Применение НОАК всего, %	0	16,7	0	1,7	20	20,7
Применение антиагрегантов, % в т.ч.:	62,3	25,1	36,3	50,8	38	60,3
- АСК	58,9	25,1	26,5	49,1	37	56,9
- АСК+клопидогрел	-	-	9,8	1,7	1	1,7
- клопидогрел	3,4	-	-	-	-	1,7
Без антитромботической/антитромбоцитарной терапии, %	33,8	12,8	14,7	18,6	13	5,1
ФП – фибрилляция предсердий; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота						

Стоит отметить, что наиболее назначаемым на основании данных проведенных исследований среди НОАК является дабигатрана этексилат. Основополагающим исследованием, послужившим для его активного внедрения в клиническую практику, стало исследование RE-LY, в котором он был сопоставим с варфарином [16].

Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран 150 мг, назначаемый 2 р/сут, превосходит по эффективности варфарин в снижении риска развития ишемического инсульта на 24% (по сравнению с другими ОАК [17-22]). А дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут превосходит варфарин по безопасности при сопоставимом риске развития тромбэмболических осложнений. При этом по данным субанализа RE-LY у пациентов моложе 75 лет отмечается одновременное снижение как тромбэмболического, так и геморрагического рисков. Назначение дабигатрана в дозировке 150 мг 2 р/сут приводит к уменьшению риска инсульта и системной эмболии на 37%, сердечно-сосудистой смертности – на 26%, на фоне снижения риска внутримозговых кровоизлияний – на 57%, больших кровоизлияний – на 30% при сопоставимом профиле безопасности по желудочно-кишечным кровоизлияниям в сравнении с варфарином [23].

References / Литература

1. Lefebvre MD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol* 2016;32(2):169-76.
2. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al.; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129(15):1568-76.
3. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(24):3018-26.
4. Linchak RM, Kompaniyets OG, Nedbaykin AM, et al. What Are the Realities of Prescription and Control of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation in Outpatient Practice? *Kardiologiya* 2015;55(6):34-9. In Russian (Линчак Р.М., Компанец О.Г., Недбайкин А.М., и др. Каковы реалии назначения и контроля анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология* 2015; 6(55):34-9).
5. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8):738-46.
6. Tendera M, Syzdół M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J* 2012;19(1):4-10.
7. Gaisenenk OV, Leonov AS. Influence rhythm slows and antiarrhythmic therapy on the incidence of hospitalizations for atrial fibrillation. *Vrach* 2015; 3: 59-62. In Russian (Гайсененк О.В., Леонов А.С. Влияние ритм-урежающей и антиаритмической терапии на частоту госпитализаций при фибрилляции предсердий. *Врач* 2015;3:59-62).
8. National guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Retrieved 08/23/2016. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 23.08.2016).
9. Loukjanov MM, Boytsov SA, Jakushin CC, et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of "atrial fibrillation" in a real outpatient practice (according to register REKVAZA cardiovascular diseases). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(4): 366-77. In Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра сердечно-сосудистых заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(4):366-77).
10. Sokolova A.A., Anikina O.S., Zhilenko A.V. et al. Anticoagulation treatment safety with vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants within the registry of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35 Abstract Suppl: 1113.

Закключение

В целом у пациентов с ФП можно констатировать недостаточную назначаемость антикоагулянтной терапии. При этом стоит отметить, что при постоянной форме ФП, в отличие от пароксизмальной, ОАК назначаются значительно чаще.

Причины и частота неназначения ОАК пациентам с ФП в нашем исследовании оказались сопоставимы с таковыми в зарубежных работах. Более активное использование НОАК в реальной практике может повлиять на сложившуюся ситуацию.

Наиболее назначаемым НОАК у пациентов с ФП оказался дабигатрана этексилат вследствие его хорошей изученности у больных с неклапанной ФП и возможности индивидуализированного подхода к терапии, учитывающей наличие в арсенале клинициста двух изученных дозировок препарата.

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.

11. Ehrlich AD, Davydenko MN, Maslova ES, Salyakhova TY. Atrial fibrillation (atrial fibrillation) and anticoagulant therapy with her in the Moscow city hospital. The one-day screening. Available at: http://athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm. Checked by 08/23/2016. In Russian (Эрлих А.Д., Давыденко М.Н., Маслова Е.С., Салыхова Т.Ю. Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и антикоагулянтная терапия при ней в московской городской больнице. Однодневный скрининг. Доступно на: http://athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm. Проверено 23.08.2016).
12. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The experience of studying atrial fibrillation based on the PROFILE register. *Kardiologiya* 2014; 13(2): 35-9. In Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиология* 2014; 13(2): 35-9).
13. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;168(4):487-94.
14. De Caterina R, Hylek EM. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *Am J Med* 2011;124(9):793-9.
15. Lip GY, Agnelli G, Thach AA, et al. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: A pan-European patient survey. *Eur J Intern Med* 2007;18(3):202-8.
16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009;361:1139-51.
17. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. et al. The Long Term Multi-Center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128(3):237-43.
18. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjøth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2264-73.
19. Andrikopoulos G, Pastromas S, Mantas I, et al; MANAGE-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study. *Hellenic J Cardiol* 2014;55(4):281-7.
20. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015 Feb;17(2):187-93.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011 365(10):883-91.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(11):981-92.
23. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al.: Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123(21):2363-72.

Поступила: 11.08.2016

Принята в печать: 22.08.2016

ФИЛЬТРАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева*, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко

Читинская государственная медицинская академия. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Цель. Изучить нарушения циркадианных ритмов артериального давления (АД) у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ), а также их взаимосвязь с показателями фильтрационной способности почек.

Материал и методы. Обследовано 87 больных подагрой. Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой суточного профиля АД, определение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови. Расчет показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по методу CKD-EPI. По уровню СКФ все больные были разделены на 2 группы – с наличием поражения почек и без нарушения их функции.

Результаты. По результатам СМАД установлены нарушения циркадианных ритмов АД у 55% больных подагрой в сочетании с АГ и без нее. У 72,4% мужчин с подагрой выявлена хроническая болезнь почек (ХБП), частота которой была выше среди пациентов с АГ (76,6 против 61%; $p < 0,001$). Выявлены корреляции концентрации МК с некоторыми параметрами СМАД и уровнем СКФ.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить вклад гиперурикемии в нарушения системной и почечной гемодинамики, приводящие к раннему формированию ХБП.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):380-384

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-380-384>

Renal filtration function in patients with gout

N.N. Kushnarenko, T.A. Medvedeva*, A.V. Govorin, M.Yu. Mishko
Chita State Medical Academy. Gorky ul. 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study circadian blood pressure (BP) profile in patients with gout depending on the presence of arterial hypertension (HT) and their relationship to the renal filtration function.

Material and methods. Patients with gout ($n=87$) were included into the study. All the patients underwent ambulatory BP monitoring (ABPM) with the assessment of circadian BP profile, determination of uric acid serum levels, glomerular filtration rate (GFR) was evaluated by CKD-EPI method. Depending on GFR level, all the patients were divided into 2 groups - with renal dysfunction or without one.

Results. ABPM revealed circadian BP dysregulation in 55% of gout patients both with HT and without HT. Chronic kidney disease (CKD) was revealed in 72.4% of male patients, with the prevalence in patients with HT (76.6 vs 61%; $p < 0.001$). Correlations between uric acid levels and some ABPM indicators and GFR were determined.

Conclusion. Obtained data suggest the contribution of hyperuricemia in disorders of systemic and renal hemodynamics, leading to the early development of CKD.

Keywords: gout, arterial hypertension, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):380-384

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-380-384>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): saidi-tma@mail.ru

Ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой является артериальная гипертензия (АГ), частота которой достигает 47-72% [1-3]. Нарастание концентрации мочевой кислоты (МК) на 1 мг/дл вызывает повышение уровня систолического артериального давления (АД) на 30 мм рт. ст. с развитием гипертрофии гломерулярного клубочка [2,4]. В то же время АГ является фактором риска гиперурикемии и, соответственно, подагры, а также утяжеляет ее течение за счет снижения почечного кровотока и увеличения реабсорбции МК [5].

Патологическими «эфектами» гиперурикемии в развитии АГ и ее осложнений могут служить оксидативный стресс, инициация эндотелиальной дисфунк-

ции, хроническое системное воспаление, повышение уровня эндотелина-1, вазоконстрикция и усугубление канальцевой ишемии, что приводит к значительному ухудшению фильтрационной способности почек и к раннему развитию хронической болезни почек (ХБП) [6].

Между тем, исследований, посвященных изучению нарушений циркадианных ритмов АД у больных подагрой в зависимости от функционального состояния почек в доступной литературе нами не найдено.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение нарушений циркадианных ритмов АД у больных подагрой в зависимости от наличия АГ, а также их взаимосвязь с показателями фильтрационной способности почек.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 87 мужчин, страдающих подагрой, находившихся на лечении в Дорожной клинической больнице на станции Чита-2 ОАО «РЖД». Диагноз подагры выставлен на основании классификации S.L.Wallace (1977) [7]. У всех больных был диагностирован межприступный период заболевания. Критерии исключения: наличие острого подаг-

Сведения об авторах:

Кушнаренко Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской ГМА

Медведева Татьяна Александровна – ассистент той же кафедры

Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор,

зав. кафедрой факультетской терапии, ректор Читинской ГМА

Мишко Марина Юрьевна – ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской ГМА

рического артрита при включении в исследование, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела $>40,0$ кг/м²), острые воспалительные и хронические заболевания в стадии обострения, дебют АГ до возникновения подагрического артрита. Пациенты с установленным диагнозом подагры и наличием АГ, несмотря на хорошую осведомленность о наличии у них этих заболеваний, соответствующую терапию на момент обращения в клинику не получали.

Всем пациентам проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Уровень МК сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовался метод СКД-EPI [8,9]. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с национальными рекомендациями (2011) [8]. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью аппарата «ABPM» фирмы «Meditech» (Венгрия). Оценку данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [10]. Накануне и в день проведения СМАД пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. В течение всего времени исследования каждый пациент вел подробный дневник, который использовался в дальнейшем для более корректной оценки полученных результатов. АГ диагностировалась при среднесуточных величинах за 24 часа: систолического АД (САД) ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст., в дневные часы САД ≥ 135 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт.ст., в ночное время САД ≥ 120 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 70 мм рт.ст. [10]. При проведении СМАД оценивались следующие показатели: средняя ЧСС за весь период наблюдения, отдельно среднесуточная и средненочная, циркадный индекс, усредненные показатели САД, ДАД и среднего АД (СрАД) за 24 часа, отдельно за активный период (период бодрствования) и пассивный период (период сна); максимальные и минимальные значения САД, ДАД и СрАД за 24 часа, периоды бодрствования и сна; вариабельность САД, ДАД и СрАД за весь период наблюдения, отдельно за периоды бодрствования и сна; индекс времени (гипертоническая нагрузка, pressure load) – процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень в общем количестве регистраций, отдельно для САД и ДАД за 24 часа, периоды бодрствования и сна; степень ночного снижения САД, ДАД и СрАД.

Оценивался суточный профиль АД: в зависимости от степени ночного снижения ДАД (СНС ДАД) больного относили к той или иной группе по профилю АД: дипперы (dippers) – СНС ДАД от 10% до 20% (достаточное снижение АД в ночные часы); нондипперы

(nondippers) – СНС ДАД от 0 до 10% (недостаточное снижение АД ночью); найтпикеры (nightpeakers) – СНС ДАД ниже 0 (повышение АД ночью); гипердипперы (overdippers) – СНС ДАД более 20% (избыточное снижение АД в ночные часы).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (процентильного) интервала.

Результаты

На основании анализа данных, полученных при СМАД, основную группу исследования составили 64 пациента (73,5%) с наличием АГ, группу сравнения – 23 (26,5%) больных с отсутствием повышения АД. Пациенты с подагрой в сочетании с АГ отличались более длительным течением заболевания (табл. 1), содержанием МК сыворотки крови и высокой частотой атак подагрического артрита в течение последнего года наблюдения (4,0 [2,0; 7,0] против 2,0 [0,5; 2,0]; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, имеющих нор-

Table 1. Clinical characteristics of patients with gout
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой

Показатель	Основная группа (n=64)	Группа сравнения (n=23)
Возраст	49,0 [40,5; 52,5]	49,5 [45,7; 54,2]
ИМТ, кг/м ²	31,6 [28,7; 33,7]	28,9 [25,1; 29,6]
Креатинин, мкмоль/л	97,2 [89,2; 118,0]	89,2 [80,4; 105,0]*
Мочевая кислота, мкмоль/л	535,5 [422,0; 603,2]	409,8 [382,9; 564,5]*
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м ²	78,0 [60,3; 86,5]	87,2 [74,5; 93,7]*
САД сут, мм рт.ст.	150,1 [139,0; 159,0]	123,0 [112,2; 126,6]*
ДАД сут, мм рт.ст.	88,0 [76,5; 91,0]	74,0 [65,5; 75,5]*
Длительность подагры, лет	6,0 [5,0; 15,0]	3,0 [2,0; 4,0]*
Количество пораженных суставов, n	5,0 [2,0; 7,0]	2,0 [1,0; 2,0]*
Количество суставных атак в год, n	4,0 [2,0; 7,0]	2,0 [0,5; 2,0]*
Длительность артрита, дни	156,0 [124,0; 189,0]	12,0 [5,0; 18,0]*
Данные представлены в виде медианы [25%; 75%]		
*p < 0,05 – по сравнению с аналогичным значением в основной группе		
ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление		

мальные цифры АД. СКФ (СКД-ЕРІ) была значимо ниже у больных основной группы исследования (78 [60; 86,5] против 85,5 [74,9; 93,8] мл/мин/1,73м²; p<0,05) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД.

На первом этапе нашего исследования для изучения показателей СМАД всех пациентов разделили на три группы: 1 группа – 39 человек (44,8% от числа включенных в исследование) с нормальным ночным снижением АД (дипперы), 34 пациента (39,1%) с отсутствием ночного снижения АД или его ночным повышением (нондипперы, найтпикеры) и 14 мужчин (16,1%) с избыточным ночным снижением АД (гипердипперы). Показатели СМАД в зависимости от типа циркадного профиля АД представлены в табл. 2. Как мы видим, практически у половины пациентов с подагрой (55,2%) регистрируются различные варианты патологических суточных профилей АД.

При анализе показателей СМАД наиболее неблагоприятным по своим характеристикам был суточный

профиль АД в группе нондипперов и найтпикеров. Эти пациенты демонстрировали наиболее высокие показатели индекса времени (ИВ) для систолического АД (САД), рассчитанные за сутки и в ночное время, ИВ для диастолического АД (ДАД) в дневные часы, высокие среднесуточные, дневные и ночные величины САД, ДАД и среднего АД (СрАД), а также повышение вариабельности указанных параметров.

На следующем этапе исследования была проанализирована распространенность различных типов суточного профиля АД у мужчин с подагрой в зависимости от наличия АГ (табл. 3). Как следует из представленных результатов, частота встречаемости физиологического суточного профиля АД была одинаковой в группах мужчин, имевших нормальные или повышенные цифры АД. Пациенты с избыточным ночным снижением АД значительно чаще встречались среди нормотоников, а больные с отсутствием снижения и избыточным повышением АД в ночные часы – среди страдающих АГ.

Table 2. Indices of 24h blood pressure monitoring, depending on the type of circadian profile in patients with gout

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга АД в зависимости от типа циркадного профиля у пациентов с подагрой

Показатель	Дипперы (n=41)	Гипердипперы (n=16)	Нондипперы/найтпикеры (n=30)
САДдн	134 [126; 141]	148,5 [132,0; 162]	140,0 [128; 145]*†
ВарСАДдн,%	13 [11,7; 15,25]	19,6 [18; 20]*	13,1 [13; 15]†
maxСАДдн	163,5 [152; 170]	192,0 [152,7; 202]*	155 [146; 176]†
minСАДдн	96 [92; 101]	100 [80; 115]*	104 [100; 111]*†
ДАДдн	81,5 [79; 87]	83,5 [82,5; 89,5]	92 [80; 93]*
ВарДАДдн,%	10 [9; 12]	12,7 [11,05; 17]*	10 [8; 11]†
maxДАДдн	102,5 [98; 116]	122 [109,5; 128]*	101 [97; 111]†
minДАДдн	58 [49,7; 64]	66 [58; 69,5]*	55 [50; 64]†
ИВДАДдн	25,5 [7,2; 32]	22 [17; 32,3]	15 [6; 33,3]*†
ВарСрАДдн	11 [8,75; 12]	12 [10; 16,15]*	9 [8; 10]*†
САДн	119 [117; 126]	135 [116; 139]*	131 [114; 159]*
ВарСАДн	12 [9; 15,75]	10,85 [9,75; 12]	13,5 [11; 15]*†
maxСАДн	150 [138; 152]	132 [130; 138]*	145 [134; 154]*†
minСАДн	98 [91; 107]	98 [94; 105]	99 [100; 108]*†
ИВСАДн	51 [47; 60]	37 [13; 54]*	60 [41; 65]*†
ДАДн	72 [66; 73]	62 [56,5; 67]*	85 [67; 91]*†
ВарДАДн	8 [6,75; 9]	9,5 [6,6; 11,5]*	7 [6; 9]†
maxДАДн	86 [78; 92]	80,5 [77,5; 81]*	83 [80; 102]*
minДАДн	51 [47,7; 54,5]	52 [50; 53]	59 [57; 69]*†
ИВДАДн	25 [14,3; 37]	4,85 [0; 6,25]*	6 [2; 87]*†
СрАДн	75 [68; 80,7]	82 [80,2; 90,2]*	93 [84; 102]*†
ВарСрАДн	12 [9,5; 15]	8 [6,7; 9]	7 [7; 9]*
САДсут	130 [125,4; 146]	157 [150,8; 165,5]*	149 [137; 165]*†
ДАДсут	76 [74; 82,5]	71,5 [71; 74]*	87 [77; 89]*†
СрАДсут	90,5 [89; 93,25]	92 [89,7; 95]	102,00 [91; 106]*†
ИВСАДсут	29 [27; 48]	22,5 [20,5; 47,3]*	37 [35; 56,5]*†
СНС САД, %	9,1 [6; 13,3]	14 [6,6; 22]*	6 [3; 8]*†

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

ВарСАДдн – вариабельность САД днем; ВарСАДн – вариабельность САД ночью; ВарДАДдн – вариабельность ДАД днем; ВарДАДн – вариабельность ДАД ночью; maxСАДдн – максимальные значения САД днем; minДАДн – минимальные значения ДАД ночью; СрАДсут – среднее АД за сутки

Table 3. Prevalence of types of daily blood pressure profile in men with gout depending on the presence of hypertension

Таблица 3. Распространенность типов суточного профиля АД у мужчин с подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Суточный профиль АД	Пациенты с АГ (n=64)	Нормотоники (n=23)
Дипперы, n (%)	28 (45,1)	11 (47,8)
Нондипперы/найтпикеры, n (%)	31 (47,1)	3 (13)***
Гипердипперы, n (%)	5 (7,8)	9 (39,2)***

***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

Table 4. The prevalence of CKD in patients with gout depending on the presence of hypertension

Таблица 4. Частота встречаемости ХБП у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Наличие ХБП	Пациенты с АГ (n=64)	Нормотоники (n=23)
С наличием ХБП, n (%)	49 (76,6)	14 (61)***
Без ХБП	15 (23,4)	9 (39)8***

***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

Table 5. Distribution of patients according to the type of daily blood pressure profile, depending on the presence of CKD

Таблица 5. Распределение больных по типу суточного профиля АД в зависимости от наличия ХБП

Тип суточного профиля	С ХБП	Без ХБП
Дипперы, n (%)	27 (42,9)	12 (50)
Нондипперы/Найтпикеры, n (%)	28 (44,4)	6 (25)***
Гипердипперы, n (%)	8 (12,7)	6 (25)**
Всего, n (%)	63 (72,4)	24 (27,6)

p<0,01, *p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

На основании расчета показателей СКФ все пациенты с подагрой были разделены на две группы – с наличием поражения почек (ХБП 2-3 стадии, 72,4% пациентов) и без нарушения функционального состояния почек (27,6% больных). Больные со значительным ограничением СКФ (ХБП 4-5 стадий) в наше исследование не входили. При анализе частоты встречаемости ХБП у больных подагрой в зависимости от наличия АГ установлено, что нарушение функции почек значимо чаще встречалось у больных подагрой в сочетании с АГ (табл. 4). При этом было выявлено, что частота встречаемости физиологического суточного профиля АД была одинаковой в группах мужчин с наличием и отсутствием ХБП (табл. 5). У пациентов с недостаточным снижением и избыточным повышением АД в ночные

часы частота встречаемости ХБП превышала таковую без ХБП, а среди пациентов с избыточным ночным снижением АД чаще встречались больные без нарушения функционального состояния почек (25% против 12,7%; p<0,01).

Для уточнения характера взаимосвязей между показателями урикемии, параметрами СМАД и функциональным состоянием почек был проведен корреляционный анализ. Уровень МК сыворотки крови положительно коррелировал с вариабельностью, минимальными значениями и ИВСАД в течение суток и в ночное время (коэффициенты корреляции от 0,27 до 0,42, p<0,001), и отрицательно – с минимальными величинами ДАД в ночные часы, СНС САД и уровнем СКФ (p<0,05). Показатели фильтрационной способности почек отрицательно коррелировали со среднесуточными величинами САД и ДАД, минимальными и максимальными значениями, вариабельностью ДАД в дневные и ночные часы, показателями сРАД в дневное время и в течение суток (модули коэффициентов корреляции от -13 до -34, p<0,01).

Обсуждение

Изучение особенностей АГ у больных подагрой является предметом изучения многих исследований, однако вопрос о взаимосвязи циркадианных ритмов АД и поражения почек в литературе освещен недостаточно.

Интересно, что выполнение СМАД позволило выявить нарушение его различных параметров у всех пациентов с подагрой, включая больных с нормальным уровнем АД, что может свидетельствовать о наличии скрытой АГ, предрасполагающей к субклиническому поражению органов-мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [2].

Анализ суточного ритма АД показал, что практически у половины пациентов с подагрой (55,2%) были зарегистрированы нарушения суточного профиля АД, распространенность которых зависела от наличия АГ. Необходимо отметить, что различные варианты патологических суточных профилей АД встречались не только у пациентов с АГ, но также и у нормотоников. По данным литературы профиль АД типа нондиппер или найтпикер напрямую связан с поражением органов-мишеней: увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, ухудшением функционального состояния почек, высокой частотой развития цереброваскулярных осложнений в сравнении с пациентами с нормальным снижением АД во время сна [1,5]. В некоторых исследованиях указывается, что чрезмерное снижение АД в ночное время ассоциировано с риском развития атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий, возможным ухудшением мозгового кровообращения и ранним развитием безболевой ишемии мио-

карда [11], что свидетельствует о необходимости более тщательного мониторинга больных подагрой на предмет своевременной диагностики скрытой АГ и поражения органов-мишеней для предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф.

В нашем исследовании у большинства пациентов была диагностирована ХБП, частота которой выше при сопутствующей АГ. Это согласуется с результатами крупных международных исследований, подтверждающих высокую распространенность ХБП, сравнимую с пандемией сахарного диабета и ишемической болезни сердца [9]. Ряд авторов указывают на самостоятельную ассоциацию расчетной СКФ с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также быстрым прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности, распространенность которой выше среди пациентов, страдающих АГ [5]. Нами установлено, что частота встречаемости физиологического суточного профиля АД не зависела от функционального состояния почек, а нарушения циркадианных ритмов типа нондиппер/найтпикер превалировали у больных подагрой с наличием ХБП. Таким образом, профили АД, характеризующиеся отсутствием снижения и

ночным повышением АД, ассоциированы с наличием АГ и развитием ХБП.

Заключение

У 55% мужчин, страдающих подагрой, зафиксированы различные варианты патологических суточных профилей АД, которые выявляются как у пациентов с наличием АГ, так и при нормотонии. У 72,4% больных с подагрой выявлена ХБП, частота встречаемости которой зависит от наличия АГ. Установлены корреляционные взаимосвязи гиперурикемии с некоторыми показателями СМАД и уровнем СКФ, подтверждающие возможную роль МК в развитии и прогрессировании АГ и ХБП. В этой связи представляется важным более активно корректировать гиперурикемию с целью замедления прогрессирования ХБП и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

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. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H. et al. Significance of serum uric acid levels in the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Reumatology (Oxford)* 2013; 52: 127.
2. Markelova EI, Barskova VG, Ilyina AE, Nasonov EL. Value of 24-hour blood pressure monitoring in the diagnosis of arterial hypertension in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya* 2010; 1: 61-6. In Russian (Маркелова Е.И., Барскова В.Г., Ильина А.Е., Насонов Е.Л. Значение суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология* 2010; 1: 61-6).
3. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, Nebieridze DV. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th edition). *Sistemnie Gypertensii* 2010; 3: 5-26. In Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
4. Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN. et al. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Ter Arkhiv* 2013; 6: 100-4. In Russian (Щербак А.В., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2013; 6: 100-4).
5. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 264.
6. Kobalava ZhD, Villewalde SV, Efremovtseva MA, Moiseev VS. Cardio-renal interrelation: modern view. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2010; 9(4): 4-11. In Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2010; 9(4): 4-11).
7. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895-900.
8. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Russian recommendations. *Nefrologiya* 2012; 16(1): 89-115. In Russian (Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Российские рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115).
9. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2014; 8(112): 7-37. In Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский Кардиологический Журнал* 2014; 8(112): 7-37).
10. Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999; 11: 1149-57.
11. Ledyakhova MV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11(4): 355-358. In Russian (Ледеяхова М.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(4): 355-358).

Поступила: 02.06.2016

Принята в печать: 21.06.2016

ВЫСОКАЯ ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ, ВЫЯВЛЕННАЯ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ АГРЕГОМЕТРИИ, И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Ф. Пучиньян*, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Л.И. Малинова

Научно-исследовательский институт кардиологии Саратовского государственного медицинского университета им В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Изучить частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом методом оптической агрегометрии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после стентирования коронарных артерий в реальной клинической практике и определить ее значение для прогноза клинического течения и исходов заболевания.

Материал и методы. В исследование включены пациенты после стентирования коронарных артерий и назначения ДАТ. У всех пациентов исходно проводилась оценка функциональной активности тромбоцитов методом оптической агрегометрии. Выявляли резистентность к АСК, клопидогрелу и ДАТ. Конечные точки – случаи повторных атеротромботических событий (внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт, тромбоз стента). Приверженность терапии определяли с помощью теста Мориски-Грина при телефонных контактах с больными.

Результаты. В окончательный анализ были включены 97 пациентов. Риск развития инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии у пациентов с резистентностью к АСК был значимо выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантной терапии (ААТ) [относительный риск (ОР)=7,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,8-20,54; $p=0,045$]. Максимальный ОР развития тромбоза стентов был у пациентов, резистентных к терапии клопидогрелом (ОР=7,1; 95% ДИ 1,41-35,82; $p=0,0485$) и ДАТ (ОР=12,8; 95% ДИ 4,5-36,38; $p=0,0491$), по сравнению с пациентами, чувствительными к ААТ. Резистентность к ДАТ ассоциировалась с большим ОР развития комбинированной конечной точки по сравнению с чувствительностью к ААТ (ОР=10,24; 95% ДИ 3,96-26,5; $p=0,046$) и имела тенденцию к ассоциации с повышением риска развития комбинированной конечной точки по сравнению с изолированной резистентностью к АСК (ОР=1,3; 95% ДИ 0,68-2,6; $p=0,081$).

Заключение. ВОРТ на фоне ДАТ часто встречается в реальной клинической практике у больных ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий. Рутинное использование оптической агрегометрии на фоне ДАТ может выявить пациентов с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть у них назначение альтернативной ААТ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):385-390

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390>

High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice

N.F. Puchinyan*, N.V. Furman, P.V. Dolotovskaya, L.I. Malinova

Research Institute for Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study the prevalence of high residual platelet reactivity (HRPR) during the dual antiplatelet therapy (DAT) with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel by optical aggregometry in patients with ischemic heart disease (IHD) after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in clinical practice, as well as to determine its value for the prediction of clinical course and outcome of disease.

Material and methods. Patients after PTCA and during DAT were included into the study. Evaluation of the functional activity of platelets by optical aggregometry was performed in all patients at baseline. Resistance to ASA, clopidogrel and DAT were detected. Endpoints included cases of repeated atherothrombotic events (sudden cardiac death, myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, stent thrombosis). Adherence to therapy was evaluated by Morisky-Green test.

Results. 97 patients were included into the final analysis. The risk of myocardial infarction or unstable angina pectoris in the ASA-resistant patients was significantly higher than this in the DAT-sensitive patients [relative risk (RR)=7.68; 95% confidence interval (CI) 2.8-20.54; $p=0.045$]. Maximum RR for stent thrombosis was in clopidogrel-resistant (RR=7.1; 95% CI 1.41-35.82; $p=0.0485$) and DAT-resistant patients (RR=12.8; 95% CI 4.5-36.38; $p=0.0491$), compared with patients with a sensitivity to antiplatelet therapy. DAT-resistance was associated with a higher RR of the combined endpoint, compared with the sensitivity to antiplatelet therapy (RR=10.24; 95% CI 3.96-26.5; $p=0.046$), and have a tendency to association with increased risk of combined endpoint compared with isolated ASA-resistance (RR=1.3; 95% CI 0.68-2.6; $p=0.081$).

Conclusion. HRPR during DAT is common in clinical practice in patients with ischemic heart disease after PTCA. Routine use of optical aggregometry in DAT may help to identify patients with an increased risk of thrombotic events in the postoperative period and to assign them an alternative antiplatelet therapy.

Keywords: ischemic heart disease, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):385-390

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390>

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

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович – к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и ХИБС НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. отделом неотложной кардиологии НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., н.с. того же отдела

Малинова Лидия Игоревна – д.м.н., зав. отделом атеросклероза и ХИБС НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Антиагрегантная терапия (ААТ) показана при лечении и профилактике целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в основе патогенеза которых лежит атеротромбоз [1, 2]. По современным представлениям обязательным считается назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК), блокирующей только один путь активации тромбоцитов – синтез тромбоксана A_2 (TxA_2), в сочетании с одним из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов, блокирующими АДФ-зависимую активацию тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), т. е. – двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) [2, 3].

Антиагрегантные препараты (ААП) обеспечивают адекватное подавление агрегации тромбоцитов не у всех больных [случаи т.н. «резистентности к АСК/клопидогрелу/ДАТ», «недостаточного ответа на терапию», «высокой остаточной реактивности тромбоцитов» (ВОРТ)], что сопровождается повышенным риском тромботических событий [например, повторных инфарктов миокарда (ИМ), тромбозов стентов]. Поэтому оценка функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне ААТ, для которой предлагается использовать ряд методов [4-8], теоретически может позволить выделить пациентов, нуждающихся в модификации ААТ, и свести к минимуму риск как ишемических, так и геморрагических осложнений, т.е. персонализировать лечение [2-4, 9-11]. Однако ряд авторов указывают на отсутствие серьезной доказательной базы для персонализации ААТ [6, 10], считая ее внедрение в клиническую практику преждевременным, ограничивая ее целесообразностью применения в ряде клинических ситуаций, в частности, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с высоким риском тромботических осложнений [4, 6, 8].

Вопрос о возможности, необходимости и эффективности контроля ФАТ у всех без исключения пациентов, получающих ААП, все еще остается предметом изучения. В реальной клинической практике ДАТ приходится назначать пациентам, которые не включались в рандомизированные клинические исследования – например, тем, у кого не проводилась по тем или иным причинам коронарография или стентирование коронарных артерий (КА). Это приводит к существенным различиям в терапии больных, лечившихся «как в исследованиях», и пациентов в реальной (рутинной) клинической практике, которые не были бы включены в данные исследования, т.н. «неизученным» [12].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости ВОРТ (резистентности к ААТ) на фоне ДАТ методом оптической агрегометрии у больных ИБС после стентирования КА в реальной клинической практике, и определение ее значения для прогноза клинического течения и исходов заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения кардиологии одной из клинических больниц г. Саратова. Обследовано 135 пациентов с ИБС [20 женщин (14,8%) и 115 мужчин (85,2%)], у которых было проведено стентирование КА с последующим назначением ДАТ. Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации и Должной клинической практики (GCP). Протоколы были одобрены локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: документально подтвержденная ИБС (острый коронарный синдром/ИМ в анамнезе или стенокардия напряжения II-III функционального класса; выявленное гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ ствола левой КА и/или стеноз $\geq 70\%$ другой локализации) при коронароангиографии; ДАТ (АСК в дозе от 75 до 125 мг/сут в течение не менее 7 сут и клопидогрел 75 мг/сут не менее 5 дней).

Антиагрегантная терапия (выбор конкретного препарата, смена препарата, длительность) назначалась лечащими врачами стационара, а после выписки – поликлиник, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и соответствовала повседневной (рутинной) практике ведения больных ИБС после стентирования коронарных артерий в г. Саратове.

Критерии исключения: прием нестероидных противовоспалительных средств; антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярными гепаринами в последние 24 часа; большие и малые хирургические вмешательства в течение предшествовавшей 1 нед; злокачественные парапротеинемии; семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови; содержание тромбоцитов $\leq 150 \cdot 10^3$ /л или $\geq 450 \cdot 10^3$ /л; миелопролиферативные нарушения или случаи гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

У всех включаемых лиц до проведения стентирования на фоне ДАТ брались образцы крови для изучения ФАТ методом оптической агрегометрии. Наличие резистентности к АСК констатировали в случае выявления отсутствия подавления синтеза TxA_2 в тромбоцитах (формирование второй волны агрегации на агрегатограмме при 5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации). Недостаточная эффективность применения клопидогрела констатировалась при сохранении суммирующего индекса агрегации тромбоцитов при стимуляции 5 мкМ АДФ более 50%. Резистентность к ДАТ определялась как выявление сочетания признаков резистентности к АСК и клопидогрелу. Забор образцов крови проводился однократно, при включении в исследование.

В изначальной популяции ($n=135$) у 15 пациентов была выявлена резистентность к АСК, у 27 – резистентность к клопидогрелу, у 5 – резистентность к ДАТ.

Через 1 и 6 мес и далее через каждые 6 мес проводились телефонные контакты с пациентами/родственниками пациентов. При невозможности установить контакт с пациентом или его родственниками данные таких пациентов исключались из анализа. По этой причине из анализа из исследования выбыло 4 пациента. В качестве конечных точек были выбраны случаи повторных атеротромботических событий: внезапная сердечная смерть, ИМ, нестабильная стенокардия (НС), ишемический инсульт, тромбоз стента и комбинированная конечная точка, включавшая все перечисленные события.

Приверженность ААТ определяли при помощи теста Мориски-Грина [13]. Из анализа исключались больные, не придерживавшиеся назначенной терапии (набравшие менее 3 баллов по результатам теста Мориски-Грина), прекращавшие прием АСК и/или клопидогрела более чем на 7 дней в году, перешедшие на прием других антитромбоцитарных препаратов. Всего по причине низкой приверженности исключено из анализа 34 человека (25,95%). Таким образом, приверженность ААТ составила 74,05%.

В окончательный анализ были включены 97 пациентов из первоначально включенных 135 человек, что составило 71,9%. Как указывалось ранее, 4 выбыло из-за невозможности контакта и 34 – вследствие недостаточной приверженности ААТ.

Поводом для исключения из анализа лиц, недостаточно приверженных ААТ, послужили данные о недостаточном подавлении активности тромбоцитов при низкой приверженности [4].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Statistica (Statsoft, США). Анализ полученных данных производился с расчетом средних значений непрерывных величин и их стандартного отклонения. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводили с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовали непараметрический корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Период наблюдения составил в среднем 28 ± 5 мес (от 24 до 36 мес).

В зависимости от чувствительности к ААТ все пациенты были поделены на 4 группы: 1-я группа – 64 пациента, чувствительных к терапии (66%; 59 мужчин и

5 женщин); 2-я группа – 10 пациентов с резистентностью к аспирину (10,3%; все мужчины); 3-я группа – 18 пациентов, не чувствительных к терапии клопидогрелом (18,5%; 17 мужчин и 1 женщина); 4-ю группу составили 5 пациентов с резистентностью к ДАТ (5,2%; 4 мужчины и 1 женщина).

Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов в данной выборке подчинялись закону нормального распределения.

Характеристика больных, включенных в окончательный анализ, представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по клинической картине, наличию факторов риска, тяжести поражения коронарных артерий, показателям биохимического и общего анализа крови, содержанию фибриногена и антитромбина III, проводимой терапии (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины). Исключение составила частота случаев трехсосудистого поражения, которое встречалось значительно чаще в группе 3 по сравнению с группой 1, но не 2 и 4, что можно считать случайным событием в малой выборке (табл. 1).

Всего за период наблюдения у 97 пациентов, включенных в окончательный анализ, было зарегистрировано 13 повторных ИМ (13,4%), 5 эпизодов нестабильной стенокардии (5,2%), 12 случаев тромбоза установленных стентов (12,3%).

Наблюдалась умеренная корреляция между развитием тромбоза стентов и повышенной ФАТ ($\rho=0,3589$ $p=0,0004$), а также между развитием тромботических осложнений (ИМ/инсульт/нестабильная стенокардия) и выявляемой неэффективностью терапии АСК ($\rho=0,7001$; $p<0,0001$). Наиболее значимая сильная корреляция была обнаружена между случаями развития тромбоза стентов, возникновением ИМ, выявляемой резистентностью к ДАТ ($\rho=0,7784$; $p<0,0001$). Риск развития ИМ/НС после стентирования КА у лиц с резистентностью к АСК был значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к ААТ (относительный риск (ОР)=7,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,8-20,54; $p=0,045$) (рис. 1). Наибольший ОР развития тромбоза стентов был у пациентов, резистентных к терапии клопидогрелом [ОР=7,1; 95% ДИ 1,41-35,82; $p=0,0485$] и ДАТ (ОР=12,8; 95% ДИ 4,5-36,38; $p=0,0491$), по сравнению с пациентами, чувствительными к ААТ. Наличие у пациента резистентности к ДАТ ассоциировалось с большим относительным риском развития комбинированной конечной точки по сравнению с эффективностью ААТ (ОР=10,24; 95% ДИ 3,96-26,5; $p=0,046$), и имело тенденцию к ассоциации с повышением риска развития комбинированной конечной точки по сравнению с наличием изолированной резистентности к АСК (ОР=1,3; 95% ДИ 0,68-2,6; $p=0,081$) (рис. 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients tested for groups of sensitivity to antiplatelet therapy

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов по группам чувствительности к ААТ

Параметр	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=10)	Группа 3 (n=18)	Группа 4 (n=5)
Возраст, лет	52,2±9,2*	52,9±10,3*	53,8±11,5*	50,6±11,3
Мужчины, %	92,2	100	94,4	80
Курение, %	18,7	20	22,2	0
Сахарный диабет, %	3,1	10	0	20
ИМ в анамнезе, %	48,4	40	33,3	0
Поражение коронарных артерий, %				
• 1-сосудистое	37,5	20	22,2	0
• 2-сосудистое	26,6	50	16,6	40
• 3-сосудистое	35,9	30	61,1	60
Тромбоциты, 10 ⁹ /мл	257,02±72,0	242,0±86,6	252,5±66,6	278,8±126,7
Глюкоза крови, ммоль/л	4,85±1,13	4,66±0,94	4,79±0,58	4,83±0,79
Общий холестерин, мг/дл	193,5±33,1	173,8±37,3	178,8±30,2	184,3±50
Триглицериды, мг/дл	103,6±24,5	102,5±30,2	91,9±14,1	92,8±28,4
Креатинин, мг/дл	0,8±0,1	0,85±0,1	0,79±0,06	0,84±0,08
ПТИ, %	100,1±8,4	104,3±7,5	91,4±19,2	105,5±10,1
АЧТВ, %	29,4±6,9	29±2,2	28,4±3,1	29,4±5,7
Фибриноген, г/л	3,8±2,9	4,2±0,6	3,7±1,4	4±0,6
Антитромбин III, %	102,5±5,5	105,6±9,8	97,4±9,3	103,8±7,4

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с группой 4
ИМ – инфаркт миокарда; ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Обсуждение

Феномен развития повторных тромботических осложнений на фоне терапии АСК было предложено считать проявлениями «резистентности к АСК», которая наблюдается, по некоторым данным, в 5-48% случаев [14-16]. Рядом авторов наличие резистентности к АСК подвергается сомнению, высказывается предположение, что причиной неудачного лечения АСК является отказ от приема препарата (недостаточная приверженность), а также взаимодействие тромбоцитов с другими ингибиторами активной зоны фермента ЦОГ-1, та-

кими как ибупрофен или напроксен, а случаи недостаточного ингибирования агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК объясняются псевдорезистентностью, обусловленной замедленным всасыванием лекарственного средства в связи с кишечнорастворимой оболочкой препарата [17].

По аналогии с «резистентностью к АСК» существует «резистентность к клопидогрелу», ассоциирующаяся с увеличением в 4 раза частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении периода наблюдения в 12 мес [18]. В ряде случа-

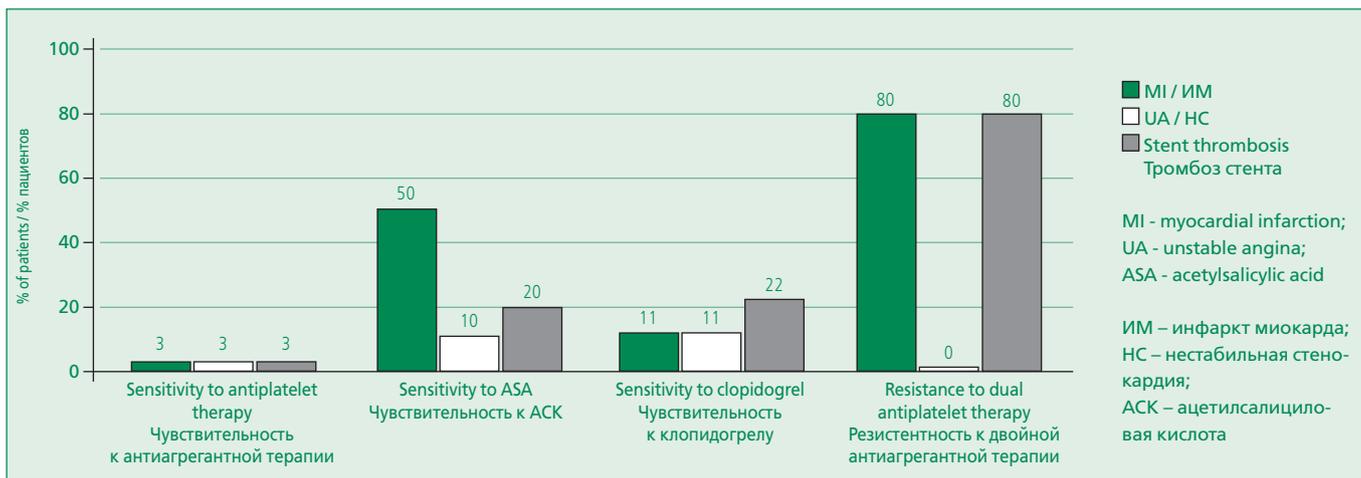


Figure 1. The incidence of recurrent atherothrombotic complications within 12 months depending on the patient's sensitivity to antiplatelet therapy

Рисунок 1. Частота развития повторных атеротромботических осложнений в течение 12 мес в зависимости от чувствительности пациентов к ААТ

ев можно говорить о «резистентности к ДАТ», при этом наблюдаются достаточно большие расхождения в оценке распространенности резистентности к ДАТ (АСК+клопидогрел) [19-23].

Так же как и для АСК, возможной причиной ВОРТ на фоне терапии клопидогрелом («резистентности» к клопидогрелу) может быть недостаточная приверженность пациентов к предписанной терапии [4], что вынудило нас исключить из окончательного анализа ряд больных с целью избежать влияния недостаточной приверженности ААТ на частоту развития неблагоприятных событий в период наблюдения.

Нами отмечена резистентность к АСК (ВОРТ на фоне терапии) у 11,1%, к клопидогрелу – примерно у 20%, а к ДАТ – у 5,2% обследованных пациентов, что согласуется с данными, представленными Европейским обществом кардиологов [21]. Также это соответствует данным отечественных исследователей, которые обнаружили, что у пациентов со стабильными формами ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, резистентность к АСК отмечалась в 21% случаев, к клопидогрелу – в 56% случаев, к обоим АТП (к ДАТ) – в 8% [18], несмотря на относительно небольшое количество наблюдавшихся нами больных.

Вариабельность изменений ФАТ на фоне терапии АСК и/или клопидогрелом хорошо известна, также как и разнообразие факторов, способных повлиять на результат пробы. Последние, помимо генетических факторов или сопутствующей терапии, а также метода определения (метаболиты, разные приборы, цельная кровь и т.п.), зависят от выбора антикоагулянта, использованного для забора образца крови, до использованного агониста агрегации и его концентрации [7].

Выбранный нами метод – изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – позволяет моментально оценивать эффективность ААТ клопидогрелом и АСК. Использование низкой концентрации АДФ (5 мкМ) позволило нам с помощью одного индуктора произвести оценку эффективности не только клопидогрела, но и АСК. Наблюдаемое недостоверное изменение уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после назначения ААП подтвердило правильность выбора в качестве критерия резистентности к клопидогрелу – сохранения уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов >50% вместо использования показателя Δ агрегации [24].

По нашим данным ВОРТ на фоне ДАТ в стационаре ассоциируется с худшим прогнозом больных, несмот-

ря на их приверженность рекомендованной ААТ. Выявление взаимосвязи между недостаточным ингибированием ФАТ (ВОРТ) на фоне ААТ и неблагоприятными исходами (НС, ИМ, тромбозом стента) позволяет обсуждать вопрос о возможной модификации ААТ, исходя из показателей ФАТ [25, 26]. Среди возможных вариантов можно обсуждать увеличение дозы клопидогрела [27], либо его замену на другие блокаторы P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрел) [28-30].

К ограничениям нашего исследования следует отнести, прежде всего, малый размер выборки, а также то, что пациенты принимали ААП, которые самостоятельно приобретали в аптеках, что приводило к использованию разных воспроизведенных препаратов (дженериков) как АСК, так и клопидогрела. Кроме этого, нельзя исключить, что на степень приверженности рекомендованной ААТ включенных в исследование пациентов могло оказать влияние как место назначения лечения (специализированный центр), так и телефонные контакты с исследователями.

Заключение

Резистентность к ДАТ АСК+клопидогрел (ВОРТ на фоне ДАТ АСК+клопидогрел) относительно часто (5,2% пациентов) встречается в реальной клинической практике у больных ИБС, перенесших стентирование КА, что необходимо учитывать при планировании ААТ.

Рутинное использование оптической агрегометрии на фоне ДАТ АСК+клопидогрел перед плановым ЧКВ может позволить выявить лиц с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть возможность назначения альтернативной ААТ – комбинации АСК с тикагрелором либо прасугрелом.

Даже однократное определение методом оптической агрегометрии ВОРТ на фоне ДАТ АСК+клопидогрел на стационарном этапе у больных ИБС, перенесших стентирование КА, может позволить выделить группу пациентов, имеющих повышенный риск развития тромботических событий в течение, как минимум, 2 лет после оперативного вмешательства.

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. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H. et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2922-32.
2. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl): e89S-e119S.
3. Sabouret P., Rushton-Smith S.K., Kerneis M. et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J* 2015; 1: 198-204.
4. The role of testing platelet functional activity in the prevention of cardiovascular events in patients receiving antiplatelet therapy. Conclusion of the Council of Experts. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(6): 679-87. In Russian (Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию. Заключение Совета Экспертов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(6): 679-87).
5. Greenstein JI, Kosinova AA, Greenstein IY. Monitoring antiplatelet therapy: a crisis of confidence or the search for new solutions? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9(6): 682-9. In Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антиагрегантной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(6): 682-9).
6. Komarov AL, Panchenko EP. Testing the function of platelets to assess the risk of thrombosis and bleeding in patients with coronary artery disease treated with antiplatelet agents. *Russian Cardiology Journal* 2015; 3(119): 25-34. In Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. Российский Кардиологический Журнал 2015; 3(119): 25-34).
7. Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1822-34.
8. Aradi D., Kirtane A., Bonello L. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12 inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015; 36: 1762-71.
9. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73.
10. Aradi D., Storey R.F., Komócsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014; 35: 209-15.
11. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(12): 919-33.
12. De Luca L., Leonardi S., Smecca I. M. et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study. *Eur Heart J* 2015; 1: 168-78.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1):67-74.
14. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-93.
15. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
16. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
17. Martynov AI, Akatova EV, Urlaeva IV, Nikolov OP. True resistance to aspirin and pseudoresistance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9(3): 301-5. In Russian (Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(3): 301-5).
18. Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective coronary stenting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8(1): 23-30. In Russian (Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антиагрегантным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(1): 23-30).
19. Lev E.I., Patel R.T., Maresh K.J. et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006; 47: 27-33.
20. Bliden K.P., DiChiara J., Tantry U.S. et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 657-66.
21. Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-35.
22. Aynedinova DH, Udovychenko AE, Sulimov VA. Resistance to antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Kardiologija* 2008; 6: 35-8. In Russian (Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиагрегантным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология 2008; 6: 35-8).
23. Buryachkovskaya LI, Uchitel IA, Sumarokov AV, Popov EG. Problems of efficiency assessment antiplatelet therapy in clinical practice. *Ter Arkhiv* 2009; 5: 41-7. In Russian (Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумарокров А.В., Попов Е.Г. Проблемы оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике. Терапевтический Архив 2009; 5: 41-7).
24. Frolova NS, Shakhnovich RM, Sirotkina OV, et al. Resistance to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *Ter Arkhiv* 2010; 8: 14-22. In Russian (Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Сироткина О.В. и др. Резистентность к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический Архив 2010; 8: 14-22).
25. Winter M.P., Kozinski M., Kubica J., et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2015; 11(4): 259-80.
26. Aradi D., Collet J.P., Mair J. et al. Platelet function testing in acute cardiac care - is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost* 2015; 113(2): 221-30.
27. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA* 2011; 305(11): 1097-105.
28. Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd, Braunwald E., et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1753-63.
29. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(24): 2159-64.
30. Gilyarevsky SR, Orlov VA, Kuzmina IM, Larin AG. Alternative approaches to the use of a two-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidence, recommendations and actual practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8(4): 531-53. In Russian (Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Ларин А.Г. Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(4): 531-53).

Поступила: 10.03.2016

Принята в печать: 23.06.2016

СВЯЗЬ АРИТМИЙ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЯМИ ЕГО ФУНКЦИИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЗАПОЛЯРЬЯ

Е.В. Затонская^{1,2*}, Г.В. Матюшин¹, Н.Г. Гоголашвили³, Н.Я. Новгородцева³

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

² Городская поликлиника № 42 Санкт-Петербурга. 196135, Санкт-Петербург, ул. Гастелло, 21

³ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера. 660022, ул. Партизана Железняка, 3г

Цель. Изучить связь аритмий, зарегистрированных при электрокардиографии (ЭКГ) и суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), с выявленными при проведении эхокардиографии изменениями структуры и функции сердца у взрослого населения Заполярья, проживающего в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

Материал и методы. Обследовали 348 человек обоего пола в возрасте 20 лет и старше, отобранных методом случайной выборки. Всем участникам исследования выполнялись ЭКГ, ХМЭКГ и трансторакальная эхокардиография.

Результаты. Выявлены статистически значимые ассоциации между отдельными видами аритмий и эхокардиографическими изменениями. Установлены корреляции средней силы между фибрилляцией предсердий (ФП) по данным ЭКГ и дилатацией левого ($r=0,3215$) и правого ($r=0,3275$) предсердий, между ФП по данным ХМЭКГ и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) ($r=0,3216$), а также между желудочковой экстрасистолией по данным ХМЭКГ и гипертрофией ЛЖ ($r=0,3332$).

Заключение. Подтверждена ассоциация аритмий со структурными и функциональными изменениями сердца у лиц, проживающих в неблагоприятных природно-климатических условиях.

Ключевые слова: аритмии, популяция, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):391-395

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-391-395>

The relationship of arrhythmias with structural and functional heart changes according to the echocardiography data in the adult population of the Arctic

E. V. Zatonskaya^{1,2*}, G. V. Matyushin¹, N. G. Gogolashvili³, N. Ya. Novgorodtseva³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² City polyclinic № 42. Gastello ul. 21, St. Petersburg, 196135 Russia

³ Research Institute of Medical Problems of the North. Partizan Zheleznyaka ul. 3g, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Aim. To study the relationship of arrhythmias, registered by the electrocardiography (ECG) and ECG Holter monitoring, with the changes of the heart and disorders of its function detected by echocardiography in the adult population of the Arctic, living in unfavorable environmental conditions.

Material and methods. Patients ($n=348$) of both sexes, aged 20 years and older, were randomly selected and examined. All participants were carried out ECG recording in 12 standard leads, Holter monitoring and transthoracic echocardiography.

Results. Statistically significant associations between certain types of arrhythmias and echocardiographic changes were observed. There were revealed correlations of medium strength: between atrial fibrillation (AF), registered by ECG and dilatation of the left ($r=0.3215$) and right ($r=0.3275$) atrium; between AF, registered by Holter monitoring, and left ventricular (LV) systolic dysfunction ($r=0.3216$); between premature ventricular contractions, registered by Holter monitoring, and LV hypertrophy ($r=0.3332$).

Conclusion. The association between arrhythmias and structural and functional changes of the heart in individuals living in adverse climatic conditions were confirmed.

Keywords: arrhythmias, population, electrocardiography, Holter monitoring, echocardiography.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):391-395

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-391-395>

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

Аритмии широко распространены в организованных и неорганизованных популяциях, встречаются как при различных заболеваниях, так и у здоровых людей, наиболее часто развиваются при наличии структурных

изменений сердца, но могут встречаться и в их отсутствие. Выявление предикторов аритмий является важной задачей, необходимой для раннего начала лечения и уменьшения его стоимости, проведения профилактических мероприятий, которые могут улучшить прогноз (снизить риск заболеваемости, смертности, инсульта) [1]. К настоящему времени выполнены многочисленные исследования, посвященные изучению аритмий, с использованием суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ) и эхокардиографии [2-4]. Целью нашего исследования было изучение ассоциации отдельных видов аритмий с отклонениями эхокардиографических параметров от нормы у взрослого населения Заполярья, проживающего в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

Сведения об авторах:

Затонская Елена Владимировна – аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института последипломного образования (ИПО) КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач функциональной диагностики Городской поликлиники № 42, Санкт-Петербурга

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Гоголашвили Николай Гамлетович – д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением НИИ медицинских проблем Севера

Новгородцева Наталья Николаевна – к.м.н., с.н.с. того же отделения

Материал и методы

Объектом исследования послужили жители типичного терапевтического участка г. Норильска, крупного промышленного центра Заполярья. Особенности территории являются экстремальные природно-климатические условия (продолжительная холодная зима, сильные ветра, резкие перепады температуры воздуха и атмосферного давления, необычный фотопериодизм) и неблагоприятная экологическая обстановка (загрязнение атмосферы и вод выбросами промышленных предприятий). Критериями для включения добровольцев в исследование были: проживание на территории изучаемого терапевтического участка, возраст 20 лет и старше, согласие на полный объем обследования, предусмотренный протоколом исследования, одобренного Этическим комитетом. Обследование проводилось после объяснения целей, характера исследования и получения информированного согласия пациента. Из проживавших на участке 1658 человек данного возраста методом случайной выборки было отобрано 411 человек, подлежащих обследованию (25% от списочного состава участка). Удалось обследовать 348 человек (152 мужчин и 196 женщин), отклик – 84,7% (83,9% у мужчин и 85,7% у женщин).

Жалобы, позволяющие заподозрить наличие аритмий, предъявляло 4% обследованного населения (4,6% мужчин и 3,6% женщин), преимущественно лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всем участникам выполнялись ЭКГ в 12-ти отведениях, ХМЭКГ и трансторакальная эхокардиография. Для регистрации ЭКГ использовались 6-канальные электрокардиографы «Cardiovit AT-2» (Швейцария), ХМЭКГ проводилось в течение сут при помощи комплекса «Кардиотехника-04» (ИНКАРТ) с использованием трехканальных регистраторов. За 24 часа до начала исследования участникам отменялись препараты, обладающие антиаритмическим эффектом. Диагноз пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (НЖТ) устанавливался в тех случаях, когда 3 и более наджелудочковых комплекса следовали друг за другом с частотой ≥ 100 в 1 мин [5]. В остальных случаях интерпретация результатов ЭКГ и ХМЭКГ осуществлялась по общепринятым критериям. Эхокардиография проводилась на ультразвуковой системе «EnVisorHD» (Philips) по стандартной методике, при оценке полученных результатов использовались рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [6].

При статистическом анализе использовался пакет «Statistica 8.0» (StatSoft, США). Достоверность различий определялась с использованием критерия ϕ^* – углового преобразования Фишера. Для сравнения изучаемых групп лиц и анализа различий между группами по бинарному признаку рассчитывались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) по ме-

тоду Woolf. Корреляционный анализ связи двух признаков проводился с использованием непараметрического метода Спирмена.

Результаты

Средний возраст обследованных жителей составил $43,4 \pm 13,4$ лет ($40,9 \pm 12,7$ лет у мужчин и $45,3 \pm 13,5$ лет у женщин).

У участников исследования при записи ЭКГ в 12,9% случаев выявлялась наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ), в 0,9% – фибрилляция предсердий (ФП), в 2,9% – желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). При проведении ХМЭКГ выявлялись НЖЭ (91,4%), НЖТ (26,4%), ФП (1,7%), ЖЭ (48%), желудочковая тахикардия (0,3%). Были отмечены нарастание частоты аритмий с возрастом и высокая распространенность артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у лиц с нарушениями ритма сердца как по данным ЭКГ (60,5% и 34,9%), так и по данным ХМЭКГ (34,9% и 23,4%, соответственно). В возрастной группе 40 лет и старше у лиц с аритмиями болезни сердечно-сосудистой системы встречались чаще, чем в возрастной группе 20-39 лет ($p < 0,01$). При изучении частоты эхокардиографических нарушений у лиц с аритмиями и без них получены следующие особенности (табл. 1, 2).

При сравнении между лицами с НЖЭ и лицами без НЖЭ значимых различий в частоте отклонений эхокардиографических параметров от нормы не выявлено. У обследованных с НЖТ значимо чаще, чем у лиц без этой аритмии отмечались гипертрофия ЛЖ, легочная гипертензия и дилатация аорты.

У лиц с ФП по данным ЭКГ значимо чаще, чем у лиц без ФП выявлялись диастолическая дисфункция ЛЖ и правого предсердий, правого желудочка, легочная гипертензия.

У лиц с ФП по данным ХМЭКГ значимо чаще, чем у лиц без данной аритмии наблюдались систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, дилатация ЛП и ПП, дилатация ПЖ, легочная гипертензия. У обследованных жителей ФП при записи ЭКГ во всех случаях сочеталась с НЖЭ, при ХМЭКГ – с НЖЭ и НЖТ. В популяции жителей Заполярья ЖЭ при записи ЭКГ выявлялась только у пожилых людей.

У лиц с ЖЭ значимо чаще, чем у лиц без ЖЭ отмечались диастолическая дисфункция ЛЖ и дилатация аорты.

У обследованных с ЖЭ по данным ХМЭКГ значимо чаще, чем у лиц без данной аритмии наблюдались гипертрофия ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, дилатация ЛП и дилатация ПЖ, легочная гипертензия. У одного мужчины с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ при ХМЭКГ был зарегистрирован неустойчивый пароксизм желудочковой тахикардии.

Table 1. Echocardiographic disorders in individuals with and without arrhythmias by ECG

Таблица 1. Эхокардиографические нарушения у лиц с отдельными видами аритмий по данным ЭКГ и у лиц без них

Нарушение	Доля больных, %		ОШ (95% ДИ)	p
	С нарушением ритма	Без нарушения ритма		
Фибрилляция предсердий				
Дилатация ЛП	100	7,0	-	< 0,01
Гипертрофия ЛЖ	33,3	18,6	2,195 (0,196-24,585)	>0,05
Систолическая дисфункция ЛЖ	-	1,4	-	-
Диастолическая дисфункция ЛЖ	100	37,7	-	<0,01
Дилатация ПП	33,3	0,6	85,75 (5,352-1373,77)	0,031
Дилатация ПЖ	66,7	7,0	26,75 (2,341-305,7)	<0,01
Легочная гипертензия	66,7	4,6	41,125 (3,54-477,707)	<0,01
Дилатация аорты	-	3,2	-	-
Наджелудочковая экстрасистолия				
Дилатация ЛП	9,4	7,6	1,259 (0,357-4,435)	>0,05
Гипертрофия ЛЖ	25,0	18,0	1,515 (0,647-3,544)	>0,05
Систолическая дисфункция ЛЖ	6,3	1,3	5,2 (0,914-29,575)	>0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ	37,5	38,3	0,967 (0,456-2,049)	>0,05
Дилатация ПП	-	0,9	-	-
Дилатация ПЖ	15,6	6,6	2,601 (0,909-7,448)	>0,05
Легочная гипертензия	12,5	4,4	3,082 (0,95-9,996)	>0,05
Дилатация аорты	6,3	2,8	2,274 (0,47-11,012)	>0,05
Желудочковая экстрасистолия				
Дилатация ЛП	20,0	7,4	3,13 (0,631-15,537)	>0,05
Гипертрофия ЛЖ	40,0	18,0	3,027 (0,829-11,055)	>0,05
Систолическая дисфункция ЛЖ	10,0	1,5	7,4 (0,782-69,988)	>0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ	100	36,4	-	<0,01
Дилатация ПП	-	0,9	-	-
Дилатация ПЖ	20,0	7,1	3,271 (0,658-16,268)	>0,05
Легочная гипертензия	-	5,3	-	-
Дилатация аорты	30,0	2,4	17,679 (3,853-81,117)	<0,01

ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек

При корреляционном анализе установлены связи средней силы между ФП по данным ЭКГ и дилатацией ЛП ($r=0,3215$) и ПП ($r=0,3275$) предсердий, между ФП по данным ХМЭКГ и систолической дисфункцией ЛЖ ($r=0,3216$), между ЖЭ по данным ХМЭКГ и гипертрофией ЛЖ ($r=0,3332$).

Обсуждение

По результатам обследования взрослого населения Заполярья установлено нарастание частоты аритмий с возрастом, что может быть обусловлено возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы и развитием сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старших возрастных групп. Нормальное старение связано с появлением фиброзных изменений в миокарде, дилатации ЛП, гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ [7, 8]. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы часто наблюдаются аритмии, структурные и функциональные изменения сердца [4, 9-11]. Гипертрофия ЛЖ приводит к развитию фиброза, в результате которого возникает неоднородность мио-

карда и формируется аритмогенный субстрат, к увеличению размеров ЛП, изменениям крупных сосудов, появлению диастолической дисфункции ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ ведет к повышению давления в легочных венах и левом предсердии, увеличению размеров ЛП. Дилатация ЛП способствует развитию аритмий в связи с увеличением площади для re-entry, развитием фиброза и появлением аритмогенного субстрата [7, 8]. Установлена связь между дилатацией левого предсердия и ФП [12, 13]. По данным Gupta и соавт., размер ЛП увеличен почти у 2/3 пациентов с ФП (у 48% лиц с пароксизмальной, 60% – с персистирующей и 77% – с перманентной формой) [3]. В Cardiovascular Health Study отмечено повышение риска развития ФП на 74% при увеличении диаметра ЛП на 10 мм [14]. В нашем исследовании также была отмечена ассоциация между дилатацией ЛП и ФП. В литературе имеются данные о высокой частоте желудочковых и наджелудочковых аритмий у лиц с гипертрофией ЛЖ [11, 15]. Установлено, что каждый 1 мм увеличения толщины стенки ЛЖ повышает риск развития желудочковых

Table 2. Echocardiographic disorders in individuals with and without arrhythmias by 24-hours ECG monitoring

Таблица 2. Эхокардиографические нарушения у лиц с отдельными видами аритмий по данным ХМЭКГ и у лиц без них

Нарушение	Доля больных, %		ОШ (95% ДИ)	p
	С нарушением ритма	Без нарушения ритма		
Фибрилляция предсердий				
Дилатация ЛП	50,0	7,0	13,25 (2,536-69,217)	<0,01
Гипертрофия ЛЖ	16,7	18,7	0,869 (0,1-7,56)	>0,05
Систолическая дисфункция ЛЖ	33,3	1,2	42,25 (5,934-300,81)	<0,01
Диастолическая дисфункция ЛЖ	100	37,1	-	<0,01
Дилатация ПП	16,7	0,6	34 (2,634-438,82)	0,047
Дилатация ПЖ	50,0	6,7	13,87 (2,649-72,605)	<0,01
Легочная гипертензия	33,3	4,7	10,188 (1,735-59,812)	0,026
Дилатация аорты	-	3,2	-	-
Наджелудочковая экстрасистолия				
Дилатация ЛП	6,9	10,0	0,735 (0,208-2,599)	>0,05
Гипертрофия ЛЖ	19,2	13,3	1,543 (0,519-4,584)	>0,05
Систолическая дисфункция ЛЖ	1,9	-	-	-
Диастолическая дисфункция ЛЖ	39,3	26,7	1,781 (0,769-4,125)	>0,05
Дилатация ПП	0,6	3,3	0,184 (0,016-2,086)	>0,05
Дилатация ПЖ	7,5	6,7	1,143 (0,257-5,09)	>0,05
Легочная гипертензия	5,0	6,7	0,742 (0,162-3,392)	>0,05
Дилатация аорты	3,1	3,3	0,942 (0,116-7,617)	>0,05
Наджелудочковая тахикардия				
Дилатация ЛП	7,6	7,8	0,972 (0,397-2,38)	>0,05
Гипертрофия ЛЖ	27,2	15,6	2,015 (1,14-3,563)	<0,01
Систолическая дисфункция ЛЖ	2,2	1,6	1,4 (0,252-7,775)	>0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ	44,6	35,9	1,433 (0,883-2,325)	>0,05
Дилатация ПП	1,1	0,8	1,396 (0,125-15,576)	>0,05
Дилатация ПЖ	8,7	7,0	1,259 (0,528-3,003)	>0,05
Легочная гипертензия	8,7	3,9	2,343 (0,895-6,132)	0,049
Дилатация аорты	6,5	2,0	3,502 (1,042-11,767)	0,026
Желудочковая экстрасистолия				
Дилатация ЛП	11,4	4,4	2,776 (1,18-6,52)	<0,01
Гипертрофия ЛЖ	28,1	9,9	3,547 (1,962-6,413)	<0,01
Систолическая дисфункция ЛЖ	2,4	1,1	2,196 (0,397-12,151)	>0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ	45,5	31,5	1,817 (1,173-2,813)	<0,01
Дилатация ПП	1,2	0,6	2,182 (0,196-24,287)	>0,05
Дилатация ПЖ	12,0	3,3	3,968 (1,553-10,142)	<0,01
Легочная гипертензия	7,2	3,3	2,258 (0,828-6,16)	0,049
Дилатация аорты	4,2	2,0	1,936 (0,556-6,737)	>0,05

ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек

аритмий в 2-3 раза [4], в то же время регрессия гипертрофии этот риск снижает [16]. В двух исследованиях лиц в возрасте старше 60 лет отмечена сильная связь между гипертрофией ЛЖ и ФП [12, 17]. В нашем исследовании с гипертрофией ЛЖ были ассоциированы НЖТ и ЖЭ. Значимых взаимосвязей между гипертрофией ЛЖ и ФП не выявлено, что может быть объяснено разницей в возрастном составе участников (нами обследовались не только пожилые люди, но и лица более молодого возраста). В литературе имеются сведения о связи между диастолической дисфункцией ЛЖ и неклапанной ФП [8, 13], что согласуется с результатами

проведенного исследования. Кроме того, нами установлена значимая взаимосвязь между нарушением диастолической функции ЛЖ и ЖЭ. По данным Magnani J.W. и соавт. у лиц с систолической дисфункцией ЛЖ чаще, чем у лиц с нормальной сократимостью ЛЖ выявляется ФП [12]. В исследовании DIAMOND при каждом увеличении фракции выброса ЛЖ на 5% риск развития ФП снижался на 13% [1]. В нашем исследовании также отмечена ассоциация между систолической дисфункцией ЛЖ и ФП. В обследованной популяции дилатация аорты в 90,9% случаев сочеталась с диастолической дисфункцией ЛЖ и была связана с НЖТ, ЖЭ. По имеющимся

в литературе данным легочная гипертензия приводит к объемной перегрузке и ремоделированию правых отделов сердца, создавая субстрат для появления аритмий. Частота ФП у пациентов с легочной гипертензией составляет 31,1% (в 41,3% случаев пароксизмальная и в 58,7% случаев – постоянная форма ФП). Отмечена связь между ФП и дилатацией правых камер сердца [9, 18, 19]. В нашем исследовании получены ассоциации ЛГ с наджелудочковыми аритмиями и ЖЭ, а также установлены взаимосвязи между дилатацией ПП и ФП, между дилатацией ПЖ и ФП, а также ЖЭ. В обследованной популяции аритмии отмечались чаще, чем в других эпидемиологических исследованиях [2], отклонения эхокардиографических параметров от нормы у лиц с нарушения ритма сердца часто наблюдались не только в возрастной группе 40 лет и старше, но и в возрастной группе 20-39 лет. Это может быть объяснено высокой распространенностью у жителей Заполярья ар-

териальной гипертензии и ишемической болезни сердца, ранним появлением у них изменений сердечно-сосудистой системы в результате влияния неблагоприятных условий проживания [20], которые способствуют старению и развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Заклучение

Подтверждена ассоциация аритмий со структурными и функциональными изменениями сердца у лиц, проживающих в неблагоприятных природно-климатических условиях.

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. Schmiegelow M.D., Pedersen O.D., Kober L. et al. Incidence of atrial fibrillation in patients with either heart failure or acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:19.
2. Gogolashvili N.G., Novgorodtzeva N.Y., Policarpov L.S., Karpov R.S. Incidence rate of heart rhythm disorders in rural population of the Krasnoyarsk Territory. *Therapevtichesky Archiv* 2004; 1: 41-44. In Russian (Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я., Поликарпов Л.С., Карпов Р.С. Частота аритмий сердца в популяции сельского населения Красноярского края. *Терапевтический Архив* 2004; 1: 41-44).
3. Gupta D.K., Shah A.M., Giugliano R.P. et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: EN-GAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J* 2014;35(22):1457-65.
4. Ghali J.K., Kadakia S., Cooper R.S., Liao Y.L. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(6):1277-82.
5. Kuzakowski M.S. Cardiac arrhythmias. St. Petersburg: Foliant; 2007. In Russian (Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант; 2007).
6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
7. Rosenberg M.A., Gottdiener J.S., Heckbert S.R., Mukamal K.J. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2012;33(7):904-12.
8. Tenekecioglu E., Agca F.V., Ozluk O.A. et al. Disturbed left atrial function is associated with paroxysmal atrial fibrillation in hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2014;102(3):253-62.
9. Cui Q., Zhang W., Wang H. et al. Left and right atrial size and the occurrence predictors in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008;130(1):69-71.
10. Elizari M.V., Acunzo R.S., Ferreiro M. Hemiblocks revisited. *Circulation* 2007;115(9): 1154-63.
11. Reinier K., Dervan C., Singh T. et al. Increased left ventricular mass and decreased left ventricular systolic function have independent pathways to ventricular arrhythmogenesis in coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2011;8(8):1177-82.
12. Magnani J.W., Riestra M., Lin H. et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011;124(18):1982-93.
13. Tiwari S., Schirmer H., Jacobsen B. K. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010. *Heart* 2015;101(16):1302-8.
14. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96(7):2455-61.
15. Shenasa M., Shenasa H., El-Snerif N. Left ventricular hypertrophy and arrhythmogenesis. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7(2):207-20.
16. Deng A.Y., Nattel S., Shi Y. et al. Distinct genomic replacements from Lewis correct diastolic dysfunction, attenuate hypertension, and reduce left ventricular hypertrophy in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2008;26(10):1935-43.
17. Cea-Calvo L., Redon J., Lozano J.V. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-24.
18. Rajdev A., Garan H., Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55(2):180-6.
19. Rottlaender D., Motloch L., Schmidt D. et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012;7(3):e33902.
20. Culic V. Atmospheric interactions and cardiac arrhythmias. *Environ Health Perspect* 2015; 123 (6): A144.

Поступила: 26.05.2016
Принята в печать: 28.06.2016

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Р.Р. Кушхова*, А.Г. Автандилов

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

Цель. Изучить морфометрические изменения левого желудочка (ЛЖ) и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включено 126 пациентов с трудноконтролируемой АГ 2-3 степени, которых врачи-терапевты отнесли к группе резистентной АГ. В первую группу включены 43 пациента с АГ, резистентной к тройной полнодозовой антигипертензивной терапии. Вторую группу составили 83 пациента с АГ, контролируемой на фоне комбинированной терапии. Всем больным проводили эхокардиографию. Методом объемной компрессионной осциллометрии проводили исследование параметров гемодинамики. Также анализировали индекс жесткости SI (stiffness index, м/с) и индекс отражения RI (reflection index, %) пульсовой волны.

Результаты. В группе 1 выявлено увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ, развитие выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) в группе 1 достигал $134,0 \pm 6,5 \text{ г/м}^2$, а во второй группе – $98,4 \pm 3,3 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,001$). В группе 1 ИММЛЖ у мужчин составил $150,02 \pm 10,7 \text{ г/м}^2$, а в группе 2 – $99,2 \pm 4,5 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,001$). ИММЛЖ у женщин 1 группы составил $126 \pm 7,8 \text{ г/м}^2$ против $102,5 \pm 3,4 \text{ г/м}^2$ в группе 2 ($p < 0,05$). В 1 группе относительная толщина стенок ЛЖ достигала 0,60, а во 2 группе – 0,50 ($p < 0,05$). Выявлено снижение податливости артерий до $0,84 \pm 0,06$ в 1 группе против $1 \pm 0,05$ во 2 группе ($p < 0,05$), увеличение скорости пульсовой волны ($820,14 \pm 16 \text{ см/сек}$ против $741,11 \pm 19 \text{ см/сек}$, соответственно; $p < 0,05$), увеличение удельного периферического сопротивления сосудов у пациентов 1 группы.

Заключение. У большинства пациентов с резистентной АГ формируется концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, значительно раньше происходит перестройка микроциркуляторного русла. Это сопровождается их ремоделированием и возможной rareфикацией. Увеличение сосудистой жесткости более выражено у пациентов с резистентной АГ. Это подтверждалось снижением податливости артерий, увеличением внешнего диаметра артерии, что приводило к росту скорости пульсовой волны.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия, сосудистая жесткость.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):396–402

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-396-402>

Morphometric changes of the left ventricle and characteristics of peripheral hemodynamics in patients with drug resistant hypertension

R.R. Kushkhova*, A.G. Avtandilov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123242 Russia

Aim. To study morphometric changes of the left ventricle (LV) and characteristics of peripheral hemodynamics in patients with drug resistant hypertension (HT).

Material and methods. In total, 120 patients with unmanageable HT of 2-3 degrees, that considered by physicians as drug resistant HT, were included into the study. Patients with HT resistant to full-dose triple antihypertensive therapy ($n=43$) were included into Group 1. Patients with HT controlled by combination therapy ($n=83$) were included into Group 2. All the patients underwent echocardiography, volumetric compression oscillometry (to study hemodynamic parameters). Stiffness index (SI, m/s) and reflection index (RI, %) of the pulse wave were also analyzed.

Results. The increase in linear and volumetric LV sizes, severe LV hypertrophy were found in Group 1. LV mass index (LVMI) in patients in Group 1 was $134.0 \pm 6.5 \text{ g/m}^2$ vs $98.4 \pm 3.3 \text{ g/m}^2$ in Group 2 ($p < 0.001$). LVMI in men in Group 1 was $150.02 \pm 10.7 \text{ g/m}^2$ vs $99.2 \pm 4.5 \text{ g/m}^2$ in Group 2 ($p < 0.001$). LVMI in women in Group 1 was $126 \pm 7.8 \text{ g/m}^2$ vs $102.5 \pm 3.4 \text{ g/m}^2$ in Group 2 ($p < 0.05$). The relative left ventricular wall thickness in Group 1 was 0.60, vs 0.50 in Group 2 ($p < 0.05$). In patients of group 1 compared with group 2 there were also found a reduction in arterial compliance (0.84 ± 0.06 vs 1.0 ± 0.05 , respectively; $p < 0.05$), increased pulse wave velocity (820.14 ± 16 vs $741.11 \pm 19 \text{ cm/sec}$, respectively; $p < 0.05$), and increase in specific peripheral vascular resistance.

Conclusion. Most of patients with drug resistant HT have concentric LV hypertrophy and concentric LV remodeling. The microvasculature remodeling takes place much earlier and is accompanied by possible rarefaction. Increased vascular stiffness is more pronounced in patients with drug resistant HT. It was confirmed by decrease in arterial compliance, and increase in outer diameter of the artery, that led to increase in pulse wave velocity.

Key words: resistant hypertension, hypertrophy, vascular stiffness.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):396–402

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-396-402>

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

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает быть значимой проблемой 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 при-

оритетных комбинаций [1]. Резистентной артериальной гипертензией (РАГ) следует считать артериальное давление (АД), которое остается выше целевого уровня, несмотря на одновременное использование 3 антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, одним из которых является диуретик [2,3]. 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 пациен-

Сведения об авторах:

Кушхова Рузана Руслановна – аспирант кафедры терапии и подростковой медицины РМАПО

Автандилов Александр Георгиевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

ты с хроническими заболеваниями почек, ожирением, сахарным диабетом, гипертрофией миокарда левого желудочка, изолированной систолической гипертензией [5,6]. АГ создает много поводов для особого внимания вследствие развития тяжелых осложнений на фоне ремоделирования сердца, таких как инсульты, инфаркт миокарда, поражения почек. Большое внимание привлекает проблема ремоделирования сердечно-сосудистой системы при АГ. Это связано с тем, что структурные и функциональные изменения в сердце при гемодинамических перегрузках являются не столько компенсаторными изменениями, сколько самостоятельной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым неблагоприятным прогностическим фактором [7].

АГ вызывает различные изменения в миокарде, коронарных сосудах и проводящей системе сердца. К одним из таких изменений относится гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ является неблагоприятным признаком и фактором риска внезапной смерти [8].

Микроциркуляторное русло (МЦР) – мельчайшая структурно-функциональная единица системы кровообращения, где происходит взаимодействие между током крови и работой интерстициальной ткани, обеспечивающее осуществление клеточного метаболизма. Ремоделирование МЦР при АГ проявляется гипертрофией сосудистой стенки артериол, уменьшением просвета сосуда, его облитерацией, что приводит к уменьшению количества функционирующих капилляров – rareфикации [9]. Экспериментальные данные позволяют сформулировать предположение о том, что диффузная системная rareфикация микрососудистого русла может быть первичной при АГ [10]. В последние годы активно изучаются роль поражения аорты, артериальной ригидности, центрального АД для сердечно-сосудистых исходов [11,12]. Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) между сонной и бедренной артериями считается золотым стандартом оценки ригидности аорты. СПВ является более сильным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и другие маркеры. Чем выше артериальная жесткость, тем выше смертность [13]. Повышенная жесткость сосудистой стенки играет важную роль в развитии, прогрессировании АГ, развитии ее основных осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Среди факторов, повышающих жесткость сосудистой стенки, главными являются возраст, уровень АД, гиперхолестеринемия, курение, нарушения углеводного обмена, особенно сахарный диабет (СД). Существуют разные показатели, оценивающие состояние сосудистой стенки, которые становятся маркерами повышенного риска развития осложнений и критериями оценки эффективности

лечения различными препаратами, в том числе – антигипертензивными [14].

Цель: изучить морфометрические изменения левого желудочка и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Материал и методы

При анализе 1000 амбулаторных карт пяти поликлинических учреждений г. Москвы была выявлена группа больных с АГ (n=126) 2-3 степени (по классификации ВНОК, 2010), отнесенных врачами-терапевтами к группе РАГ. Предшествующая терапия, как мы отмечали в ранее опубликованной работе, была неадекватной, с использованием низких доз [15]. Среднее значение «офисного» АД у пациентов с АГ составило $157 \pm 1,1$ мм рт. ст. и $94 \pm 0,7$ мм рт. ст. После коррекции терапии через 8-12 нед больные были разделены на две группы: основную группу (1 группа) составили 43 пациента с АГ 2-3 степени, резистентной к тройной полнотозовой антигипертензивной терапии. Средние значения «офисного» АД на этом этапе в группе РАГ составили $149,3 \pm 2,02$ мм рт. ст. и $95,2 \pm 1,72$ мм рт. ст. Вторую группу составили 83 пациента с контролируемой АГ (2-3 степени), получавших комбинированную терапию из 2-3 препаратов в полной дозе. Среди последних 81% пациентов достигли уровня АД < 140/90 мм рт. ст. через 8 нед терапии, остальные 19% достигли данного значения АД через 12 нед терапии (смена приоритетных комбинаций и их дозировок). При этом среднее «офисное» АД группы сравнения составило $138 \pm 1,1$ мм рт. ст. и $79,5 \pm 1,02$ мм рт. ст.

Всем больным рассчитывали индекс массы тела, учитывали сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хронические заболевания почек, метаболический синдром), статус курения.

Состояние миокарда оценивалось методом трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ), которая проводилась на аппарате «General Electrics VIVID E 9» (США) в стандартных позициях. Оценивались следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), фракция выброса (ФВ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) в диастолу, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖд) в диастолу, конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО, КДО), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и N. Reichek [16], индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За нормальные значения ИММЛЖ принимали 95 г/м^2 у женщин и 115 г/м^2 у мужчин. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) определяли по формуле $\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДРЛЖ}$.

По значениям ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: нормальный геометрический вариант левого желудочка при отсутствии ГЛЖ и ОТС < 0,42; концентрическое ремоделирование ЛЖ – при нормальных значениях ИММЛЖ и ОТС ≥ 0,42, эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) – увеличение ИММЛЖ и ОТС < 0,32, концентрическая ГЛЖ – при увеличении ИММЛЖ и ОТС > 0,42 [17, 18]. Внутримиокардиальное напряжение (ВМН) – показатель уровня нагрузки на миокард в систолу определяли по формуле С.Е. Raclle (1976): $Адср \times КДР / 2ТЗСЛЖд \times [1 - КДР / 8 \times (КДР - ТМЖПд)]$. $Адср = (САД - ДАД) / 3 + ДАД$, где $Адср$ – среднединамическое давление (мм рт.ст.), САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.).

Всем пациентам проводили исследование параметров гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО) АПКО-8-РИЦ. Исследование выполняли у пациентов в положении сидя, после 10-минутного отдыха. Манжету накладывали на плечо так, чтобы середина ее находилась на уровне четвертого межреберья, нижний край на 2,5 см выше локтевой ямки, середина приемной камеры манжеты должна располагаться над плечевой артерией, а трубка направлена вниз. Во время исследования исключали движения и разговор, так как они могли отразиться на характере регистрируемой кривой и вызвать искажение результатов. Проводился анализ следующих параметров: частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ), ударный объем крови (УОК), ударный индекс (УИ), диаметр артерии, податливость артерии (состояние эластических свойств артериальной стенки, ее способность изменять объем под действием изменяющегося давления); скорость пульсовой волны (состояние упруговязкого состояния сосуда и его тонуса); сопротивление периферических сосудов (ОПСС, $динхс/см^5$) – это сопротивление артериол (резистивных сосудов) току крови; его величина определяется степенью проходимости прекапиллярного русла), которое определяли по формуле: $ОПСС = Адср \times 1333 \times Т / МОК$, где $Адср$ – среднединамическое давление, мм рт.ст.; 1333 – коэффициент для перевода $Адср$ из мм.рт.ст. в дини, Т – 60 сек; удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) рассчитывали по формуле: $УПСС = Адср / СИ$; для оценки проходимости периферических сосудов [величина, отражающая уровень соответствия сопротивления артериолярного русла сердечному выбросу (СВ)].

С помощью прибора «Pulse Trace», («Micro Medical», UK) анализировались параметры индекса жесткости SI (stiffness index, м/с) и индекса отражения RI (reflection index, %) пульсовой волны.

Статистический анализ проведен с помощью статистического пакета Statistica 22 (Statsoft Inc., США). Анализ результатов, представленных количественными значениями, проводился параметрическими методами исследования после проверки нормальности их распределения и равенности дисперсий. Данные, представленные в виде качественных признаков, анализировались с использованием непараметрических методов исследования – хи-квадрат. Результаты анализа представлены в виде средних значений, ошибки и процентного распределения частоты встречаемости признака. Значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов ($n = 116$), включавших 69 женщин (54,8%) и 57 мужчин (45,2%), составил $57,3 \pm 12,9$ лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ результатов ЭХО-кг выявил значительные различия показателей: в группе больных РАГ достоверные увеличения размеров ЛП до $4,34 \pm 0,09$ см и $4,11 \pm 0,04$ см ($p < 0,05$) в сравнении с группой пациентов контролируемой АГ. Также в группе РАГ зарегистрированы достоверно большие значения КДР ЛЖ ($p < 0,05$), КДО ЛЖ ($p < 0,05$). ТМЖПд у пациентов с РАГ составила $1,42 \pm 0,04$ см, у пациентов группы сравнения $1,21 \pm 0,02$ см ($p < 0,001$). При анализе ИММЛЖ и его индекса получены данные, свидетельствующие о развитии у пациентов с РАГ выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), которая по ИММЛЖ достигала $134,0 \pm 6,5$ г/м², при этом его значение во второй группе составило $98,4 \pm 3,3$ г/м² ($p < 0,001$). В группе РАГ ИММЛЖ у мужчин составил $150,02 \pm 10,7$ г/м², в то время как в группе с контролируемой АГ данный показатель составил $99,2 \pm 4,5$ г/м² ($p < 0,001$). При ана-

Table 1. Clinical characteristics of patients

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1 группа (n=43)	2 группа (n=83)
Мужчины, n (%)	14 (32,6)	43 (51,8)
Возраст, лет	$59,1 \pm 1,3$	$55,2 \pm 1,4$
Длительность АГ, лет	$17,5 \pm 0,9$	$17,1 \pm 0,6$
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,6 \pm 1,0$	$31,7 \pm 0,7$
Избыточная масса тела, n (%)	11 (25,5)	20 (24,1)
Ожирение, n (%)		
1 степень	10 (23,2)	24 (29)
2 степень	11 (25,6)	17 (20,5)
3 степень	4 (7)	7 (8,4)
Курение, n (%)	18 (41)	34 (41,0)
Сахарный диабет, n (%)	17 (39,5)	21 (25,3)
Хроническая болезнь почек, n (%)	13 (30)	20 (24)
Данные представлены в виде $M \pm m$		

лизе этого параметра у женщин также имеются значимые различия в обеих группах, $126 \pm 7,8$ г/м² в группе РАГ и $102,5 \pm 3,4$ г/м² в группе сравнения ($p < 0,05$). Указанные изменения ИММ ЛЖ свидетельствуют о более высокой скорости и интенсивности развития гипертрофии ЛЖ у мужчин группы РАГ. Данные представлены в табл. 2.

При проведении анализа изменений геометрии ЛЖ с использованием параметра ОТС были получены следующие средние значения: у пациентов с РАГ ОТС достигала 0,6, в то время как у пациентов группы сравнения – 0,50 ($p < 0,05$), что свидетельствовало о раз-

Table 2. Morphological and functional parameters of the heart in patients with resistant hypertension according to echocardiography

Таблица 2. Морфофункциональные параметры сердца у пациентов с резистентной артериальной гипертензией по данным ЭХОКГ

Параметр	1 группа (n=43)	2 группа (n=83)
ЛП, см	4,34±0,09*	4,11±0,04
КДР ЛЖ, см	4,66±0,08*	4,44±0,07
КСО ЛЖ, мл	37,0±2,4	35,0±3,6
КДО ЛЖ, мл	103,0±4,4*	89,6±2,8
ФВ ЛЖ, %	66,8±0,9	66,5±0,6
ТМЖПд, см	1,42±0,04**	1,21±0,02
ТЗСЛЖд, см	1,30±0,04*	1,18±0,03
ММЛЖ, г	262,2±13,1**	198,0±6,2
ИММЛЖ, г/м ²	134,0±6,5**	98,4±3,3
мужчины/женщины	150,02±10,7**/ 126±7,8*	99,2±4,5/ 102,5±3,4
ОТС	0,6±0,02*	0,50±0,01
ВМН	184,83±7,6	182,34±5,4

Данные представлены в виде $M \pm m$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; ВМН – внутримиекардиальное напряжение

витии у пациентов с РАГ концентрического типа гипертрофии, в то время как у пациентов с контролируемой АГ формируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ. Типы ремоделирования представлены на рис. 1. В группе пациентов РАГ нормальная геометрия ЛЖ зафиксирована у 1 (2,3%) пациента, 26 (60,4%) пациентов имели концентрическую ГЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ зафиксирована у 2 (4,6%) пациентов РАГ, а у 14 (32,5%) пациентов формировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Среди пациентов группы сравнения нормальная геометрия ЛЖ зарегистрирована у 18 (21,7%) человек, 32 (38,5%) пациента имели концентрический тип ГЛЖ, эксцентрический тип ГЛЖ зафиксирован у 1 (1,2%) пациента и 32 (38,5%) пациента имели концентрическое ремоделирование ЛЖ. При анализе типов ремоделирования в зависимости от пола у пациентов с РАГ выявлено, что у женщин преобладала концентрическая ГЛЖ (15 случаев из 29, что составляет 51,8%), концентрическое ремоделирование встречалось у 14 пациентов женского пола, что составляет 48,2%. У мужчин группы РАГ преобладает концентрическая ГЛЖ (11 пациентов из 14, что составляет 78,5%). Данные представлены в табл. 3. Изменение внутримиекардиального напряжения ЛЖ в систолу косвенно свидетельствовало о значимой перегрузке ЛЖ давлением.

Анализ гемодинамических параметров, полученных при помощи ОКО (данные представлены в табл. 4) показал, что в группе пациентов с РАГ МОК составил $6,88 \pm 0,1$ л/мин, в группе сравнения этот показатель составил $6,03 \pm 0,1$ л/мин ($p < 0,001$), СИ составил $3,52 \pm 0,08$ л/мин/м² у пациентов с РАГ и $3,06 \pm 0,07$ л/мин/м² у пациентов с контролируемой АГ ($p < 0,001$). Такой показатель, как УОК в группе пациентов с РАГ составил $87,02 \pm 1,8$ мл, в группе сравнения – $79,8 \pm 1,9$ мл ($p < 0,05$), УИ у пациентов с РАГ – $102,6 \pm 3,2$ мл/м² и $90,02 \pm 3,03$ мл/м² – у пациентов с контролируемой АГ ($p < 0,05$). Следует отметить уменьшение податливости артерий у пациентов с РАГ в сравнении с группой пациентов с контролируемой АГ.

Для оценки жесткости сосудистой стенки используют измерение скорости распространения пульсовой волны, что дает ценную информацию о состоянии артерий

Table 3. Types of left ventricular remodeling depending on the sex of hypertensive patients

Таблица 3. Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от пола пациентов с АГ

Параметр	1 группа (n=43)		2 группа (n=83)	
	Мужчины (n=14)	Женщины (n=29)	Мужчины (n=43)	Женщины (n=40)
Нормальная геометрия левого желудочка, n (%)	1 (7,2)	0	12 (28)	6 (15)
Концентрическое ремоделирование левого желудочка, n (%)	0	14 (48,2)	13 (30,2)	19 (47,5)
Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, n (%)	2 (14,3)	0	-	1 (2,5)
Концентрическая гипертрофия левого желудочка, n (%)	11 (78,5)	15 (51,8)	18 (41,8)	14 (35)

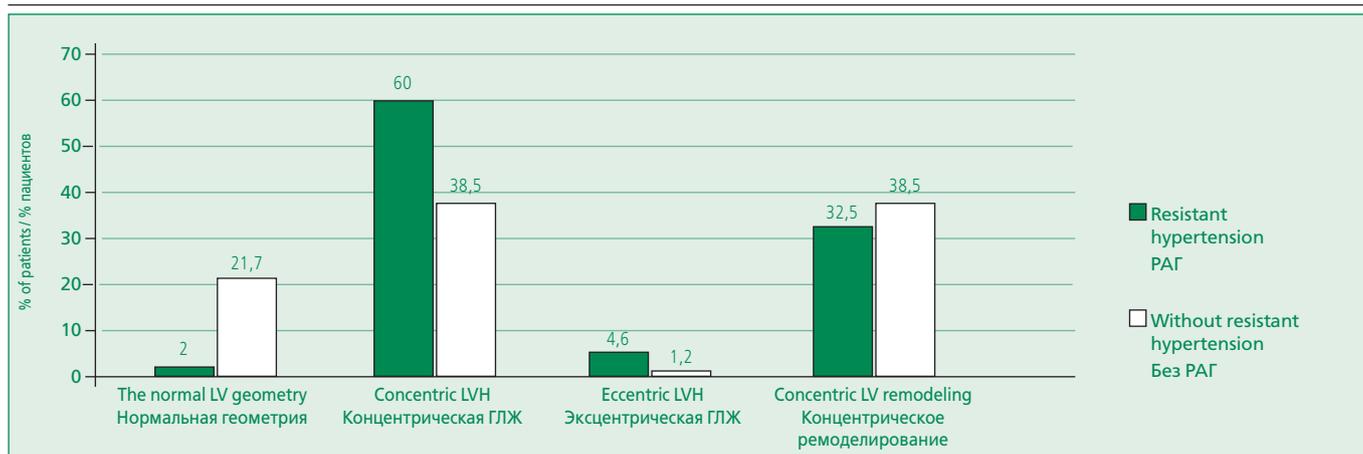


Figure 1. Types of left ventricular remodeling in hypertensive patients

Рисунок 1. Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией.

и позволяет прогнозировать развитие сосудистых осложнений. В нашем исследовании этот показатель у пациентов с ПАГ составил $820,14 \pm 16$ см/сек, в группе сравнения – $741,11 \pm 19$ ($p < 0,05$).

Известно, что показатель ОПСС отражает состояние сосудистого тонуса на артериальном и прекапиллярном уровне, т.е. позволяет судить о состоянии «сосудов сопротивления». Следует отметить, что у пациентов значения параметра ОПСС в группе с ПАГ были больше и составили $1551 \pm 38,3$ динхс/см⁻⁵, в группе сравнения этот показатель составил $1452 \pm 40,8$ динхс/см⁻⁵. Значения параметров УПСС отличались между вышеуказанными группами и составили

$38,2 \pm 0,9$ у пациентов с ПАГ и $35,3 \pm 0,9$ у пациентов группы сравнения, и были достоверными ($p < 0,05$).

При анализе параметров индекса жесткости SI средние значения составили в группе пациентов с ПАГ $8,36 \pm 0,4$ м/с и $7,89 \pm 0,28$ м/с у пациентов с контролируемой АГ, индекс отражения RI составил $53,05 \pm 3,2\%$ и $52,5 \pm 2\%$, различия между которыми статистически незначимы. Данные представлены в табл. 5.

Следует отметить, что при проведении фотоплетизмографии у 9 пациентов группы ПАГ при многократной попытке провести исследование не удалось получить данные, поскольку прибор не измерял кровотоки. При анализе наличия сопутствующих заболеваний среди этой небольшой группы больных оказалось, что это были пациенты, у которых наряду с ПАГ имел место сахарный диабет 2 типа и ожирение II-III степени. Среди этой небольшой группы больных стаж страдания сахарным диабетом составлял 15-16 лет, в то время как у других пациентов группы ПАГ с сахарным диабетом стаж заболевания был 8-9 лет.

Table 4. Indicators of central hemodynamics in hypertensive patients

Таблица 4. Показатели центральной гемодинамики у пациентов с АГ

Параметр	1 группа (n=43)	2 группа (n=83)
ЧСС, уд/мин	$69,47 \pm 1,3$	$68,58 \pm 1,5$
МОК, л/мин	$6,88 \pm 0,1$	$6,03 \pm 0,1^{**}$
СИ, л/мин/м ²	$3,52 \pm 0,08$	$3,06 \pm 0,07^{**}$
УОК, мл	$87,02 \pm 1,8$	$79,80 \pm 1,9^*$
УИ, мл/м ²	$102,6 \pm 3,2$	$90,02 \pm 3,03^*$
Диаметр артерии, см	$0,43 \pm 0,005$	$0,40 \pm 0,006^*$
Податливость артерии, 10 ⁻⁶ /мм рт.ст.	$0,84 \pm 0,06$	$1 \pm 0,05^*$
СПВ, см/сек	$820,14 \pm 16$	$741,11 \pm 19^*$
УПСС, у.е.	$38,2 \pm 0,9$	$35,3 \pm 0,9^*$
ОПСС, динхс/см ⁻⁵	$1551 \pm 38,3$	$1452 \pm 40,8$
Степень проходимости периф. сосудов, %	$108 \pm 2,8$	$114 \pm 11,7$

Данные представлены в виде $M \pm m$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ЧСС – частота сердечных сокращений; МО – минутный объем; СИ – сердечный индекс; УОК – ударный объем крови; УИ – ударный индекс; СПВ – скорость пульсовой волны; ОПСС – общее периферическое сопротивление

Обсуждение

Таким образом, при отборе пациентов врачами-терапевтами с ПАГ были получены данные, где часть больных ошибочно были отнесены к этой группе, и лечение которых осуществлялось с использованием недостаточно эффективных комбинаций лекарственных препаратов с применением низких доз. С другой сто-

Table 5. Parameters of the pulse wave

Таблица 5. Параметры пульсовой волны

Параметр	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=71)
SI, м/с	$8,36 \pm 0,4$	$7,89 \pm 0,28$
RI, %	$53,05 \pm 3,2$	$52,5 \pm 2$

Данные представлены в виде $M \pm m$
 SI – индекс жесткости; RI – индекс отражения

роны, после коррекции назначенной терапии была выделена группа пациентов, которые не достигли целевых значений АД при применении тройной полнодозовой антигипертензивной терапии, что позволило отнести их к РАГ.

Как следует из полученных данных, у пациентов с АГ формируется преимущественно концентрический тип ремоделирования миокарда. Так, у пациентов с контролируемой АГ чаще формируется концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, в то время как у пациентов с РАГ формируется концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, несмотря на одинаковый стаж АГ, что, вероятно, связано с более интенсивным процессом развития гипертрофии и фиброза миокарда ЛЖ [19], присущих для этой группы пациентов. Кроме того, перегрузка ЛЖ давлением, нарушения диастолической функции ЛЖ приводят к перегрузке ЛП и сопровождаются увеличением его размера, который у пациентов с РАГ стремится к предельным значениям, достижение которого увеличивает риск развития фибрилляции предсердий [20]. Таким образом, у пациентов с резистентной артериальной гипертензией отмечается сформировавшаяся, прогностически наиболее неблагоприятная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, что является наиболее значимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе со смертельным исходом [21, 22]. Огромную роль в развитии необратимых изменений в миокарде при АГ в виде его гипертрофии ЛЖ и интерстициального фиброза играет состояние МЦР. При анализе данных ОПСС и УПСС, отражающих состояние, тонус и проходимость прекапиллярного артериолярного русла, оказалось, что у пациентов с РАГ ОПСС имеет тенденцию к повышению, в то же время УПСС имеет отчетливо более достоверное увеличение, что связано с глубокими расстройствами функции микроциркуляции. Как указывалось ранее, у пациентов с плохо контролируемой АГ в большей степени формируется разрежение МЦР. У пациентов с РАГ и длительным анамнезом СД в проведенном исследовании при неоднократном выполнении фотоплетизмографии не удалось получить результаты, что может косвенно свидетельствовать о более глубоких процессах редификации микроциркуляторного русла. Это подтверждалось в проведенном исследовании ростом показателя УПСС и отражало изменения на артериоляр-

ном и капиллярном уровне кровотока. Так, по данным литературы у пациентов с СД на фоне АГ имеется значительное снижение микроциркуляции, свидетельствующее о констрикции прекапиллярных сфинктеров и выраженных нарушениях тканевой перфузии [23]. Сочетание гипертонической болезни с сахарным диабетом 2 типа характеризуется нарушениями на уровне микроциркуляторного русла нижних конечностей, в виде снижения объема кровотока, формирования патологических типов микроциркуляции (нормостазического, застойноспастического, застойностазического) и снижения ответной реакции на возмущающие воздействия (окклюзионную, постуральную и дыхательную пробы) [24]. Указанные изменения, вероятно, касаются стромы интерстиции миокарда, что приводит к нарастанию скорости развития фиброза миокарда, диастолической дисфункции и развитию концентрического типа гипертрофии миокарда ЛЖ.

Заключение

У подавляющего количества пациентов с резистентной артериальной гипертензией формируется концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, в то время как указанные изменения у пациентов с контролируемой АГ выражены в меньшей степени. У мужчин и женщин группы РАГ изменения ИММ ЛЖ свидетельствуют о высокой скорости и интенсивности развития гипертрофии ЛЖ, при этом у мужчин значения ИММ достигают максимальных значений. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией значительно раньше происходит перестройка микроциркуляторного русла (сосудов сопротивления), что сопровождается их ремоделированием и возможной редификацией. Нарастание сосудистой жесткости более выражено у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, что подтверждалось снижением податливости артерий, увеличением внешнего диаметра артерии и приводило к росту скорости пульсовой волны.

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, anti-hypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the Russian population. *Russian Cardiology Journal* 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. Conradi AO, Rudomanov OG, Zakharov DV. Variants of cardiac remodeling in hypertension - prevalence and determinants. *Ter Arkhiv* 2005; 9: 8-16. In Russian (Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров Д.В. Варианты ремоделирования сердца при гипертонической болезни - распространенность и детерминанты. *Тер. Архив* 2005; 9:8-16).
8. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.
9. Serne E. H., Gans R. O. B., ter Maaten J. C. et al. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-42.
10. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R. et al. Microcirculation in hypertension - a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40.
11. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P. et al. for the European Network for non-invasive Investigation of large arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
12. Williams B., Lacy P. C. Central aortic pressure and clinical outcomes. *J Hypertens* 2009; 27: 1123-5.
13. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 33: 1111-7.
14. Ostroumova AI Kochetkov II, Kopchenov II, et al. The rigidity of the vascular wall in hypertensive patients. *Sistemnye Gipertenzii* 2015; 12 (2): 43-8. Остроумова А.И., Кочетков И.И., Копченов И.И., и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные Гипертензии* 2015; 12(2):43-8.
15. Kushnova RR, Avtandilov AA, Puhaeva AA. Resistant hypertension: the awareness of doctors and the effectiveness of the combination therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 12 (2): 176-9. In Russian (Кушнова Р.Р., Автандилов А.А., Пухаева А.А. Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2016; 12(2):176-9).
16. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
17. Gaash WH et al. Left ventricular structural remodeling in health and disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 17: 1733 -40.
18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
19. Dobrowolski P, Prejbisz A, Klisiewicz A, et al. Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertens Res* 2015; 38: 545-50.
20. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential 2005. *Heart* 2005; 91;250-6.
21. McAlister F. A., Lewanczuk R. Z., Teo K.K. Resistant hypertension: an overview. *Can J Cardiol* 1996; 12: 822-8.
22. Wang D., Strandgaard S., Iversen J. et al. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *Am J Physiol* 2009; 296: 195-200.
23. Samoilova IV, Ippolitova Yuri Vasilyev AP, et al. Violation of the microcirculation in patients with type 2 diabetes mellitus with initial manifestations of chronic heart failure. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala* 2011; 3: 83-4. In Russian (Самойлова И.В., Ипполитова Ю.А., Васильев А.П., и др. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности. *Медицинская Наука и Образование Урала* 2011; 3:83-4).
24. Yakutina NV. Correction of endothelial dysfunction and microcirculatory disturbances in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2007; 6: 27-30. In Russian (Якутина Н.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Российский Кардиологический Журнал* 2007;6: 27-30).

Поступила: 21.07.2016

Принята в печать: 08.08.2016

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

РЕАЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА ПРЕКРАЩЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА, ЛЕЧЕНИЕ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ПОСЛЕДСТВИЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С.А. Бойцов¹, П.К. Яблонский², М.Г. Гамбарян¹, О.А. Суховская², О.М. Драпкина^{1*}

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

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4

Представлено обобщение опыта организации медицинской помощи при прекращении потребления табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака в Российской Федерации (РФ), и приведены предложения по ее совершенствованию.

Для эффективной реализации медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака в РФ необходимо решение следующих задач: включение в процесс оказания помощи при прекращении потребления табака, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака в РФ врачей всех специальностей; обеспечение эффективного внедрения существующих нормативно-правовых документов, определяющих порядок оказания медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, усиление контроля над их исполнением и качеством их выполнения; расширение системы кабинетов оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака на основе имеющихся структур в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (в том числе женских консультациях и детских поликлиниках), а также стационарах и санаториях, их обеспечение кадрами и оборудованием, внедрение групповых форм работы; обеспечение постоянно действующей системы подготовки кадров по вопросам оказания помощи при прекращении потребления табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака, в том числе введение цикла по оказанию медицинской помощи в отказе от потребления табака в медицинских ВУЗах при обучении студентов и в программы последипломного образования медицинских работников.

Ключевые слова: потребление табака, табакокурение, организация медицинской помощи в прекращении потребления табака, отказ от курения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):403-413

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-403-413>

The implementation of health care aimed at the cessation of tobacco use, treatment of tobacco dependence and consequences of tobacco consumption in the Russian Federation

S.A. Boytsov¹, P.K. Yablonskiy², M.G. Gambaryan¹, O.A. Sukhovskaya², O.M. Drapkina^{1*}

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

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology. Ligovsky pr. 2-4, St. Petersburg, 191036 Russia

The summarizing of the experience of medical care at the cessation of tobacco use and the treatment of tobacco addiction and consequences of tobacco consumption in the Russian Federation (RF) as well as suggestions for their improvement are presented.

For the effective implementation of health care, aimed at the cessation of tobacco use, treatment of tobacco addiction and consequences of tobacco consumption in the RF it is necessary to solve the following problems: to include doctors of all specialties in the process of medical care and treatment of tobacco addiction and consequences of tobacco consumption in the RF; to ensure effective implementation of the existing legal documents determining the procedure for providing medical aid, aimed at ending the use of tobacco, treatment of tobacco dependence and consequences of tobacco consumption, greater control over their performance and quality of their implementation; to expand of the network of medical offices for cessation of tobacco consumption on the basis of existing structures in primary health care settings (including women's and children's outpatient clinics), as well as hospitals and health resorts, their provision of personnel and equipment, introduction of group forms of work; to ensure a permanent system of training on assistance at the cessation of tobacco consumption, the treatment of tobacco dependence and consequences of tobacco consumption, including the introduction of medical assistance cycle on cessation of tobacco consumption for student training in medical schools and programs for postgraduate education of health professionals.

Keywords: tobacco use, tobacco smoking, the organization of medical care at the cessation of tobacco use, smoking cessation.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):403-413

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-403-413>

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

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ; главный специалист по профилактической медицине МЗ РФ

Яблонский Пётр Казимирович – д.м.н., профессор, директор СПбНИИФ; главный специалист по торакальной хирургии МЗ РФ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Гамбарян Маринэ Генриевна – к.м.н., магистр общественного здравоохранения, в.н.с. ГНИЦ ПМ

Суховская Ольга Анатольевна – д.б.н., руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака СПбНИИФ; член Координационного совета по борьбе против табака при МЗ РФ

Введение

Потребление табака остается актуальной проблемой в Российской Федерации (РФ), и закономерно, что в последние годы на ее решение направлены усилия государства и медицинского сообщества. В 2013 г. в России принят и вступил в силу Федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», определяющий основные направления борьбы с ведущим фактором риска развития хронических заболеваний – потреблением табака [1]. Закон

направлен на реализацию положений рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ) [2], к которой Россия присоединилась в 2008 г [3]. Федеральный закон №15-ФЗ предусматривает меры, направленные на просвещение населения и информирование его о вреде потребления табака и вредном воздействии окружающего табачного дыма, оказание гражданам медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака.

Таким образом, закон накладывает определенные требования на систему здравоохранения в решении этих задач, в частности, в вопросах оказания медицинской помощи курящим в прекращении потребления табака. По закону лицам, потребляющим табак и обратившимся в медицинские организации, оказывается медицинская помощь, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака всеми медицинскими организациями независимо от причины обращения в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на основе стандартов и в соответствии с порядком оказания медицинской помощи при потреблении табака [1]. Предполагается, что каждый лечащий врач должен быть вовлечен в процесс оказания помощи лицам, потребляющим табак, «предоставляя рекомендации о прекращении потребления табака и необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана» [1]. Поэтому особая роль в этом процессе принадлежит организации медицинской помощи при потреблении табака в системе первичной медицинско-санитарной помощи, охватывающей подавляющее большинство лиц, потребляющих табак или страдающих табачной зависимостью.

В статье представлено обобщение опыта организации медицинской помощи при отказе от потребления табака и лечении табачной зависимости в РФ и приведены предложения по ее совершенствованию.

Реализация мер по прекращению потребления табака

Реализация мер ФЗ №15 подразумевает определенную готовность системы здравоохранения: наличие соответствующих нормативно-правовых документов, структур для организации и оказания медицинской помощи в прекращении потребления табака, укомплектованность этих структур квалифицированными кадрами на основании порядка оказания медицинской помощи при потреблении табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака. Одним из важных условий эффективности мер, направленных на прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости – прекращение потребления табака среди са-

мых медицинских работников и внедрение в медицинских учреждениях политики «больниц, свободных от табака». В России, как и во многих странах, курение во всех медицинских учреждениях запрещено по закону [1, 4].

Структура специализированных служб для оказания помощи по прекращению потребления табака существует в разных странах. В Великобритании, в Австралии, Канаде помощь лицам, потребляющим табак, предоставляется за счет государства. Эта помощь представляет четкую систему краткого консультирования лечащим или иным врачом пациентов, потребляющих табак, и направление их на телефонное консультирование и/или в специализированные службы прекращения курения и лечения табачной зависимости для проведения углубленного консультирования и лечения табачной зависимости. Лица, не посещающие врачей, получают информацию об этих службах из средств массовой информации и от специалистов консультативных телефонных «горячих линий» поддержки по преодолению потребления табака. В большинстве случаев эта помощь осуществляется в специализированных центрах силами среднего медперсонала. Специализированные службы по оказанию помощи лицам, потребляющим табак, существуют также в странах со страховой системой здравоохранения. При этом есть страны, где помощь курящим, и мероприятия по лечению табачной зависимости являются предметом медицинского страхования [5]. В частности, в Чехии краткое вмешательство для инициации отказа от курения осуществляет любой врач, к которому обратился пациент. При необходимости пациент направляется в центры по лечению лиц с табачной зависимостью, где проводится индивидуальное консультирование, лечение в соответствии с чешскими и международными рекомендациями по лечению табачной зависимости [6, 7], включающими фармакотерапию (варениклин и никотинзаместительная терапия) и психоповеденческие вмешательства. При этом лечение в этих центрах частично покрывается национальной системой медицинского страхования [4].

Организация и оказание медицинской помощи при потреблении табака в РФ регулируются Приказом Министерства здравоохранения (МЗ) РФ от 30 сентября 2015 г. №683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях», в соответствии с ч. 4 ст. 30 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. №543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» с изменениями и дополнениями от 23 июня,

30 сентября 2015 г [8, 9]. Еще два документа, дополняющие нормативные основы организации и реализации помощи в прекращении потребления табака – приказ МЗ РФ №36ан от 03.02.2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [10] и приказ Минздравсоцразвития России №261 от 01.04.2011 «Об организации Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака» [11].

При этом приказы МЗ РФ №683н и №543н определяют порядок оказания медицинской помощи при потреблении табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака. Согласно этим документам медицинская помощь при потреблении табака оказывается на всех уровнях организации первичной медико-санитарной помощи: на этапах доврачебной, врачебной и специализированной медико-санитарной помощи.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь (ПМСП) по прекращению потребления табака оказывается в фельдшерских-акушерских пунктах, фельдшерских здравпунктах и во врачебных амбулаториях. Объем помощи предполагает:

- выявление лиц, потребляющих табак, и лиц с высоким риском развития болезней, связанных с потреблением табака;

- оказание медицинской помощи курящим лицам по отказу от курения и направление их для консультации и лечения в отделения (кабинеты) медицинской профилактики, центры здоровья и специализированные профильные медицинские организации.

Таким образом, помощь на этом этапе включает краткое профилактическое консультирование по прекращению потребления табака, рекомендации лекарственных препаратов для лечения табачной зависимости и/или направление лиц в учреждения ПМСП врачебной медико-санитарной помощи [в отделения (кабинеты) медицинской профилактики/ кабинеты медицинской помощи для прекращения потребления табака] для углубленного консультирования, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака, а также контроль и наблюдение. Это, по сути, первый этап организации оказания помощи лицам, потребляющим табак, что крайне важно с точки зрения доступности и территориальной досягаемости помощи по преодолению потребления табака для населения, учитывая обширную географию нашей страны, низкую плотность населения и учреждений ПМСП в отдельных регионах.

Еще один вид доврачебной помощи для прекращения потребления табака – телефонное консультирование. В соответствии с приказом МЗ РФ №261 от

01.04.2011 в России организован Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака (Всероссийская «горячая линия») для проведения индивидуального консультирования, который функционирует с 17 ноября 2011 г [11].

Национальные телефонные линии помощи в отказе от курения или Quitlines организованы во всех развитых и в ряде развивающихся стран. Они доступны для всего населения страны через бесплатные телефонные номера и бесплатный доступ с мобильных телефонов, недороги в эксплуатации, обеспечивают конфиденциальность и могут работать удлинённый рабочий день (многие курильщики не имеют возможности или не хотят звонить в рабочее время), к ним могут обратиться люди, живущие в отдалённых районах страны. В 2015 г. 54 страны заявили ВОЗ о наличии Национальных телефонных линий по отказу от потребления табака, и телефонные сервисы стали обязательными компонентами многих программ по борьбе против табака [12, 13], а по критерию «стоимость-эффективность» – самым эффективным видом помощи [13, 14]. Специалистами таких линий осуществляется проактивная поддержка (т.е. индивидуальное консультирование в течение первого мес отказа с учетом степени никотиновой зависимости и образа жизни курящего абонента); мониторинг отказа от курения у конкретного абонента.

Задачами Консультативного телефонного центра (КТЦ) помощи в отказе от потребления табака являются: повышение информированности курильщиков о пагубном воздействии табачного дыма на организм, методах помощи в отказе от потребления табака и медицинских учреждениях, оказывающих такую помощь; повышение/укрепление мотивации к отказу от курения; изменение психологических установок в отношении табакокурения и обучение адаптивным формам поведения; обучение методам самопомощи при отказе от потребления табака; поддержка, укрепление веры в успешный отказ; разработка индивидуальных мер профилактики рецидивов табакокурения [15, 16]. С 17 ноября 2011 г. по 01 мая 2016 г. в КТЦ поступили 158845 входящих звонков из всех регионов России, 19984 человека записались на телефонную консультацию по электронной почте или через операторов «горячей линии» «Здоровая Россия» [8 (800) 200-0-200, доб. вочный 1). Всего обратились более 100 тысяч граждан.

Большинство обратившихся абонентов были 18-34 лет, т.е. граждане, относительно редко обращающиеся к врачам, для которых телефонное консультирование является оптимальным видом помощи. 44,2% граждан имели низкую и очень низкую степень никотиновой зависимости, т.е. это те граждане, для которых когнитивно-поведенческая терапия может быть единственным видом помощи. О возможности консультативной телефонной помощи граждане узнавали из раз-

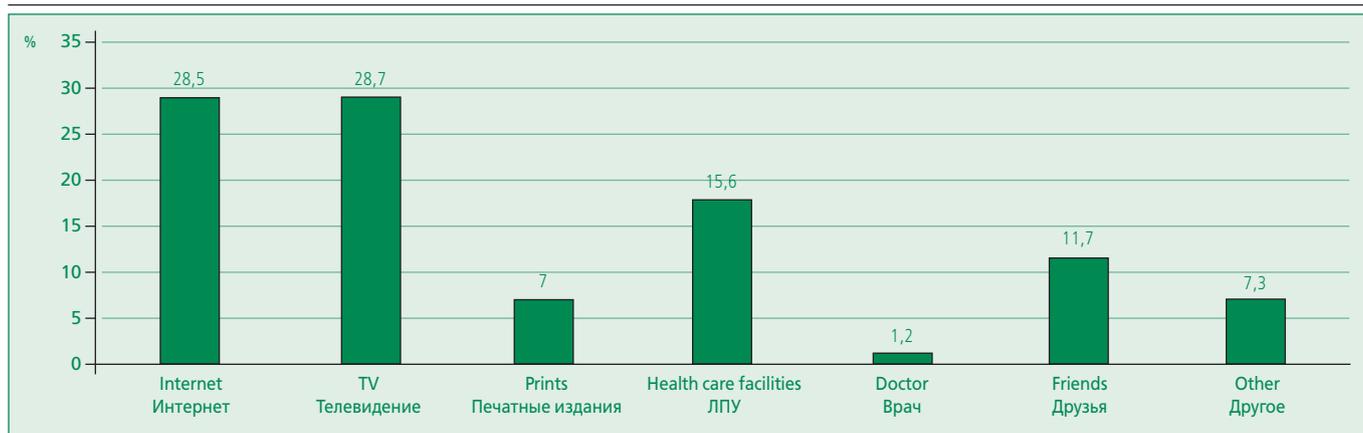


Figure 1. Sources of information about counseling helpline for smoking cessation in 2015

Рисунок 1. Источники информирования о консультативной телефонной помощи в отказе от курения в 2015 г.

ных источников: из Интернета (чаще всего, с сайта [www/takzdorovo.ru](http://www.takzdorovo.ru) и сайта СПбНИИФ Минздрава России – <http://www.spbniiif.ru/antitabak.html>); из газет; информационных листовок и плакатов о здоровом образе жизни, издаваемых местными органами власти и общественными организациями; из передач по телевидению, радио; от врачей; из материалов, размещенных в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), от друзей и знакомых (рис. 1)

Как видно из представленного графика, врачи рекомендуют этот вид помощи редко: в 1,2% случаев в 2015 г (0,8% в 2012 г). Причиной этого может быть как отсутствие этого вида помощи в нормативных документах, так и непонимание роли телефонного консультирования в системе оказания помощи в отказе от курения. Важно, чтобы врач понимал, что консультативная телефонная помощь может быть как единственным видом помощи (при низкой степени никотиновой зависимости, нежелании/невозможности лечения никотиновой зависимости), так и сочетанным с врачебным консультированием и лечением табачной зависимости, при этом эффективность отказа от курения многократно возрастает. Так, исследование, проведенное совместно с поликлиническим отделением СпбНИИФ показало, что при назначении варениклина и телефонном сопровождении в течение первого месяца отказа 6 месячное воздержание было отмечено в 57% случаев, что значительно выше, чем при немедикаментозных вмешательствах или только при назначении лекарственных средств [17]. Поэтому необходимо ввести этот вид помощи, выполняемой специалистами Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, в действующий Порядок организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях, и в Порядки оказания помощи по отдельным заболеваниям курящим пациентам.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь

Первичная врачебная медико-санитарная помощь по прекращению потребления табака, согласно нормативным документам, оказывается в кабинетах/центрах/отделениях общей врачебной практики/семейной медицины, а также в отделениях/кабинетах медицинской профилактики и кабинетах медицинской помощи по прекращению потребления табака, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака, входящих в состав поликлиник и других учреждений медико-санитарной помощи [8,9]. Объем помощи в кабинетах/центрах/отделениях общей врачебной практики (ВОП)/семейной медицины, участковых врачей подразумевает:

- выявление лиц, потребляющих табак, и лиц с высоким риском развития болезней, связанных с потреблением табака;

- оказание медицинской помощи курящим по прекращению потребления табака, включая направление их для консультации и лечения в отделения (кабинеты) медицинской профилактики, центры здоровья и специализированные профильные медицинские организации, информирование о консультативной телефонной помощи. Медицинская помощь по прекращению потребления табака, лечению табачной зависимости и последствий потребления табака включает краткое профилактическое консультирование по прекращению потребления табака, определение риска развития болезней, связанных с потреблением табака, назначение лекарственных препаратов для лечения табачной зависимости желающим отказаться от потребления табака, контроль и наблюдение; проведение индивидуального и группового профилактического консультирования, организация и проведение школ здоровья.

В дополнение к этому, в отделениях/кабинетах медицинской профилактики и кабинетах медицинской по-

мощи по прекращению потребления табака, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака, входящих в состав поликлиник и других учреждений медико-санитарной помощи, в объем помощи лицам, потребляющим табак, входит также организация информирования населения, выявление факторов риска и оценки степени риска развития хронических неинфекционных заболеваний и оказание медицинской помощи по прекращению потребления табака, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, в том числе – медикаментозная коррекция табачной зависимости, включающее:

- краткое профилактическое консультирование по прекращению потребления табака;
- диагностику статуса курения, индекса курения, степени никотиновой зависимости, готовности отказаться от курения;
- определение СО в выдыхаемом воздухе с последующим контролем и спирометрию;
- углубленное мотивационное консультирование;
- назначение лекарственной терапии желающим отказаться от потребления табака;
- организация школ по прекращению потребления табака;
- контроль и наблюдение.

Важно отметить, что согласно вышеуказанным нормативным документам в штатную структуру кабинетов помощи по прекращению потребления табака и лечения табачной зависимости входят медицинский психолог и психиатр-нарколог, что законодательно предусматривает оказание всесторонней помощи потребителям табака – от поведенческого консультирования до медикаментозного лечения табачной зависимости и последствий потребления табака.

По существующим нормативным документам первичная врачебная медико-санитарная помощь по коррекции факторов риска и развития неинфекционных заболеваний должна предоставляться также и врачами-педиатрами. Целесообразным представляется создание кабинетов медицинской помощи по прекращению потребления табака на базе женских консультаций, центров планирования семьи и детских поликлиник для оказания помощи по прекращению потребления табака, лечению табачной зависимости, и последствий потребления табака у будущих родителей, беременных женщин, их супругов или молодых родителей младенцев и детей в целях профилактики у них последствий потребления табака и развития неинфекционных заболеваний. Доказано, риск развития многих неинфекционных заболеваний, как, например, хронических респираторных болезней, в частности, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых болезней закладывается именно на стадии развития пло-

да и/или в младенческом возрасте [18, 19]. Поэтому профилактика воздействия табачного дыма на пренатальном этапе или в младенческом и детском возрасте имеет большое значение для предупреждения этих болезней [20, 21].

Таким образом, организация оказания помощи основывается на требованиях закона ФЗ №15, согласно которому каждый врач должен спросить пациента о потреблении табака, дать рекомендации о прекращении потребления табака и необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана [1]. Международная практика показывает, что на этом этапе краткое консультирование – самый экономичный и эффективный вид вмешательства. Стратегия краткого вмешательства (ABC) подразумевает: спросить о потреблении табака (Ask), дать краткий совет отказаться от табакокурения (Brief) и оказать поддержку при прекращении потребления табака (Cessation), т.е. назначить лекарственный препарат с учетом показаний и противопоказаний, дать телефон Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака и/или направить в медицинское учреждение, проводящее индивидуальное или групповое консультирование по преодолению потребления табака и лечение табачной зависимости [22, 23].

В Российской Федерации зарегистрированы и доступны для назначения врачом общей практики препараты никотинзаместительной терапии (НЗТ), варениклин, цитизин, симптоматические средства для купирования симптомов отмены. Наиболее изученными с позиций доказательной медицины является варениклин и НЗТ [24, 25].

Препараты НЗТ выпускаются в виде пластыря, жевательной резинки, подъязычных таблеток и спрея. Эффект достигается путем замещения никотина в организме без потребления табака, направленное на уменьшение симптомов абстиненции, замедленная абсорбция никотина, содержащегося в препаратах, обуславливает его меньшую способность вызывать зависимость, а последовательное снижение поступления никотина в организм облегчает постепенный отказ от него. Рекомендуемая продолжительность НЗТ составляет 10-12 нед. Комбинация разных форм никотинзаместительной терапии более эффективна, чем никотинзаместительная терапия в моноформе [26]. Комбинация двух форм НЗТ, одной из которых обычно является форма с медленным, но продолжительным действием, например, пластырь, а вторая – с быстрым, но коротким действием, как жевательная резинка, подъязычные таблетки или спрей, повышает вероятность прекращения курения, от 2-х до 3-х раз [22]. В сочетании двух форм НЗТ пластырь играет роль базисного средства, а, например, спрей или жевательная резинка применяется по потребности в случае остро возникающего желания закурить.

Варениклин является частичным агонистом $\alpha_4\beta_2$ -подтипа nAChR. Действие варениклина сопровождается умеренным (35-60%) повышением уровня дофамина в структурах системы вознаграждения мозга. Это позволяет компенсировать падение концентраций дофамина, развивающееся после отказа от курения и ведущее к синдрому отмены. Тем самым снижается вероятность рецидива курения. Кроме того, благодаря конкурентному с никотином связыванию с $\alpha_4\beta_2$ -nAChR предупреждается дофаминергическая активация в случае курения и, как следствие, получение удовольствия от курения табака [25]. Исследования показывают, что применение варениклина способно увеличить вероятность прекращения потребления табака до 3-х раз [25, 26]. По эффективности препарат превосходит НЗТ в моноформе, а эффективность сопоставима с комбинированным применением НЗТ [26].

Первичная специализированная медико-санитарная помощь

Первичная специализированная медико-санитарная помощь по прекращению потребления табака курящим пациентам с соответствующей патологией проводится врачами специалистами – кардиологом, пульмонологом, и врачами других специальностей. При наличии психиатрических и/или наркологических расстройств специализированная помощь оказывается врачами психиатрами и психиатрами-наркологами.

Принцип организации оказания специализированной медико-санитарной помощи по прекращению потребления табака состоит в том, чтобы каждый специалист в объеме лечения основного заболевания пациента, потребляющего табак, включал бы и помощь в отказе от курения и лечение табачной зависимости. В частности, в стандарты лечения хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких в Национальные клинические рекомендации по фтизиатрии включена помощь в отказе от курения и лечение табачной зависимости, разработаны и методические рекомендации по телефонному консультированию больных туберкулезом [27].

Объем помощи по прекращению потребления табака, лечению табачной зависимости и последствий потребления табака такой же, что и на этапе врачебной медико-санитарной помощи:

- краткое профилактическое консультирование;
- диагностика статуса курения, тяжести табачной зависимости, индекса курения, готовности отказаться от курения;
- определение СО в выдыхаемом воздухе с последующим контролем, спирометрия;
- углубленное консультирование по прекращению потребления табака и назначение медикаментозных препаратов для лечения табачной зависимости (в случае необходимости);

– контроль и наблюдение с целью подбора терапии для купирования симптомов отмены, коррекции лечения основного заболевания, проведения детоксикационных мероприятий.

Врач-специалист может оказать помощь в отказе от потребления табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака самостоятельно, также и направить пациента в кабинет/отделение медицинской профилактики или кабинет медицинской помощи по прекращению потребления табака (на углубленное индивидуальное или на групповое консультирование), информировать о возможности получения бесплатной телефонной консультативной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь по прекращению потребления табака пациентам, потребляющим табак и состоящим на диспансерном учете по поводу основного заболевания, также оказывается в рамках диспансерного наблюдения.

Специализированная медико-санитарная помощь в стационарах и санаторно-курортных учреждениях

Организация медицинской помощи по прекращению потребления табака в стационарах и санаторно-курортных учреждениях регулируется Приказом 683н. Согласно этому документу в рамках оказания специализированной медицинской помощи и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний по профилю медицинской организации (ее структурного подразделения) врачи-специалисты оказывают медицинскую помощь по коррекции факторов риска, в том числе и по профилактике и прекращению потребления табака.

Важно отметить, что помощь в прекращении потребления табака должна проводиться всеми врачами стационаров и быть частью терапии основного заболевания пациента. Это особенно важно при лечении пациентов с кардиореспираторными заболеваниями, когда прекращение потребления табака напрямую связано с риском развития осложнений и/или рецидивов обострений этих заболеваний [28]. Эти пациенты, больше, чем средний курильщик нуждаются в помощи по прекращению потребления табака. Поэтому помощь в прекращении потребления табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака должна быть включена в план лечения как амбулаторных, так и стационарных пациентов [29,30].

При этом помощь оказывается врачом как самостоятельно, в рамках лечения основного заболевания (краткое консультирование, рекомендация медикаментозных препаратов для лечения табачной зависимости), так и в сотрудничестве с врачом (кабинетом) по медицинской профилактике медицинской организации. В центральных районных или областных больницах па-

циенты, потребляющие табак, также могут быть направлены в отделения медицинской профилактики или кабинеты медицинской помощи по прекращению потребления табака для получения полного комплекса помощи для прекращения потребления табака, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака.

В рамках санаторно-курортного лечения врачи-специалисты санаторно-курортных организаций выявляют основные факторы риска развития неинфекционных заболеваний, включая потребление табака, и осуществляют их коррекцию, в том числе – в форме индивидуального углубленного профилактического консультирования или группового профилактического консультирования, осуществляют профилактику неинфекционных заболеваний по профилю санаторно-курортной организации и информирование о ведении здорового образа жизни.

Необходимо отметить, что организация помощи по прекращению потребления табака в стационарах и учреждениях санаторно-курортного лечения представляется очень важной задачей. Многофункциональные клиники, реабилитационные центры, санаторно-курортные учреждения, имеющие в своем арсенале методики, оборудование и квалифицированный персонал для оказания дополнительных услуг, способствующих преодолению потребления табака, облегчению процесса лечения табачной зависимости и смягчению симптомов отмены, могут включить эти методы в перечень оказываемых услуг своих кабинетов медицинской помощи по прекращению потребления табака. Такие кабинеты с расширенным набором вмешательств и специальных программ помощи курящим пациентам целесообразны, например, в учреждениях медицинской реабилитации или санаторно-курортных учреждениях [31]. Кроме того, нахождение в этих учреждениях должно способствовать повышению мотивации пациентов к прекращению потребления табака, а предоставляемые условия (возможность изменения повседневных рутинных привычек, возможность участия в групповых занятиях с пациентами, объединенными общей проблемой, возможность прогулок на свежем воздухе, увеличения физической активности) способствовать преодолению потребления табака. Примеры организации помощи в санаториях показывают ее эффективность и востребованность [32].

Таким образом, согласно действующим нормативным документам медицинская помощь, направленная на прекращение потребления табака, включая профилактику, диагностику, индивидуальное или групповое консультирование, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, осуществляется на всех уровнях первичной медико-санитарной помощи. Более углубленно медицинская помощь по прекращению

потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака оказывается в кабинетах, отделениях медицинской профилактики (в том числе, располагающихся на базе центров здоровья) и в кабинетах оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака, куда пациент направляется медработником (в том числе в рамках диспансеризации). Подобная структура оказания помощи в прекращении потребления табака и профилактики неинфекционных заболеваний оправдана. Она, во-первых, обеспечивает территориальную доступность этой помощи, а, во-вторых, направлена на то, чтобы охватить профилактической помощью наиболее молодой и трудоспособный слой населения, имеющий один (пациенты I группы здоровья, потребляющие табак) или несколько факторов риска развития неинфекционных заболеваний, высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых болезней по SCORE, но не имеющий клинических проявлений болезней, и поэтому не состоящих на диспансерном учете у терапевта или иного специалиста (пациенты II группы здоровья). Помощь, оказываемая в подразделениях медицинской профилактики, подразумевает диагностику состояния потребления табака, углубленное консультирование, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака с подбором и назначением медикаментозных средств с доказанной эффективностью при лечении табачной зависимости, сопровождение и наблюдение пациента при очных визитах или по телефону. Пациентам с установленными диагнозами (III группы здоровья), наблюдающимся у лечащего врача – участкового терапевта или специалиста – также предоставляется помощь в подразделениях медицинской профилактики в прекращении потребления табака по направлению лечащего врача. Алгоритм ведения этих пациентов, а также методика диагностики, краткого и углубленного консультирования описаны в методических рекомендациях ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ [33, 34].

В рамках мониторинга реализации мероприятий Федерального закона № 15-ФЗ в 42 регионах России и, в частности, мониторинга исполнения статьи 17 проводилась оценка готовности и потребностей учреждений системы здравоохранения к оказанию гражданам первичной медико-санитарной помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака [35]. Изучалась обеспеченность службами оказания первичной медико-санитарной помощи по прекращению потребления табака, обеспеченность подразделений медицинской профилактики подготовленными кадрами, оказание первичной медико-санитарной помощи лицам, потребляющим табак, помощь по консультативной телефонной службе.

Мониторинг показал, что кабинеты медицинской помощи прекращения потребления табака организованы в 64,3% регионах, и их количество составляет от 0 до 10 на регион. В 14,3% регионах организованы 11-20 кабинетов, в 7,1% регионов – 21-30 и в 14,3% регионов – свыше 30 кабинетов, в том числе, в Краснодарском крае и в Алтайском крае организованы по 60 кабинетов медицинской помощи по прекращению потребления табака (рис. 2). Следует отметить, что там, где отсутствуют кабинеты медицинской помощи прекращения потребления табака, их функция возлагается на отделения (ОМП) и кабинеты медицинской профилактики (КМП) [35].

В 75% случаев кабинеты оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака организованы на базе поликлиник, в 6,9% случаях – на базе стационаров, в 2% случаев – на базе женских консультаций, в 1,2% – на базе центров врачей общей практики (ВОП), в более редких случаях – санаториев и медсанчастей крупных предприятий.

Важно отметить, что женские консультации и детские поликлиники в этом отношении представляют важный плацдарм для оказания услуг по предоставлению помощи в прекращении потребления табака будущим и/или молодым родителям, потребляющих табак, в целях профилактики и прекращения курения у наиболее уязвимых групп населения – беременных женщин, младенцев и детей.

Кадровое обеспечение созданных подразделений медицинской профилактики также представляется актуальной задачей. По данным мониторинга, в 41,5% регионов на единицу подразделения медицинской профилактики приходится до 1 подготовленного медработника, подготовленного на курсах последипломного образования по вопросам профилактики неинфекционных заболеваний и организации и оказания по-

мощи по прекращению потребления табака, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака. В 29,3% регионах подразделения медицинской профилактики укомплектованы от 1 до 3 подготовленными медработниками на единицу, в 14,6% регионах – от 3 до 5; 9,8% регионов имеют от 5 до 8 и 4,9% – от 11 до 21,5% обученных специалистов на единицу подразделения медицинской профилактики.

Однако кадровое обеспечение КМП/ОМП и Кабинетов оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака не везде равномерное. Так, в шести из 11 регионов, где организация подразделений профилактической помощи еще находится на начальном этапе, уже подготовлен солидный кадровый потенциал как из подразделений профилактической помощи, так и общетерапевтической сети (участковых терапевтов, специалистов терапевтического профиля, врачей общей практики и фельдшеров) для оказания помощи курящим. В остальных пяти регионах сохраняется высокая потребность и в организации кабинетов для оказания помощи курящим, и в подготовке кадров. С другой стороны, в некоторых регионах при достаточном количестве организованных ОМП/КМП и Кабинетов медицинской помощи по прекращению потребления табака существует большая потребность в подготовке специалистов, оказывающих медицинскую помощь по отказу от курения [35].

Анализ загруженности и эффективности работы ОМП, КМП и кабинетов медицинской помощи по прекращению потребления табака в регионах за последние 12 мес показал, что в 65% регионов на одно подразделение профилактической службы, оказывающей помощь в прекращении потребления табака, приходится до 1000 проконсультированных пациентов, в 23,5% регионах – от 1000 до 1600 пациентов, а в 11,8% регионов – от 5 до 9,9 тысяч пациентов (рис. 3).

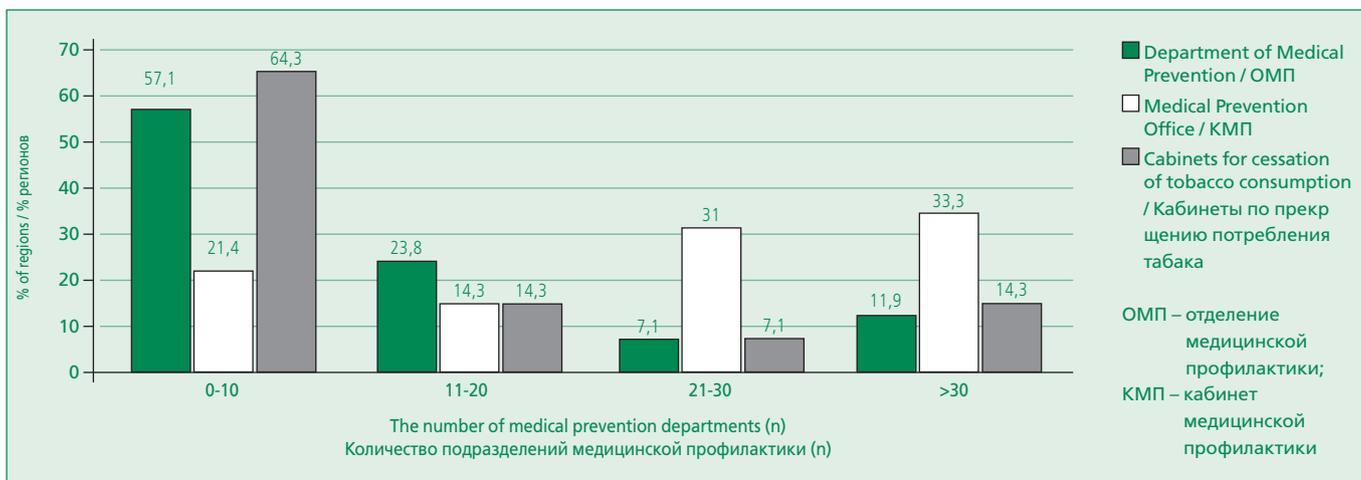


Figure 2. Distribution of regions by the number of medical prevention units in 42 regions of Russia

Рисунок 2. Распределение регионов по количеству подразделений медицинской профилактики в 42 регионах РФ

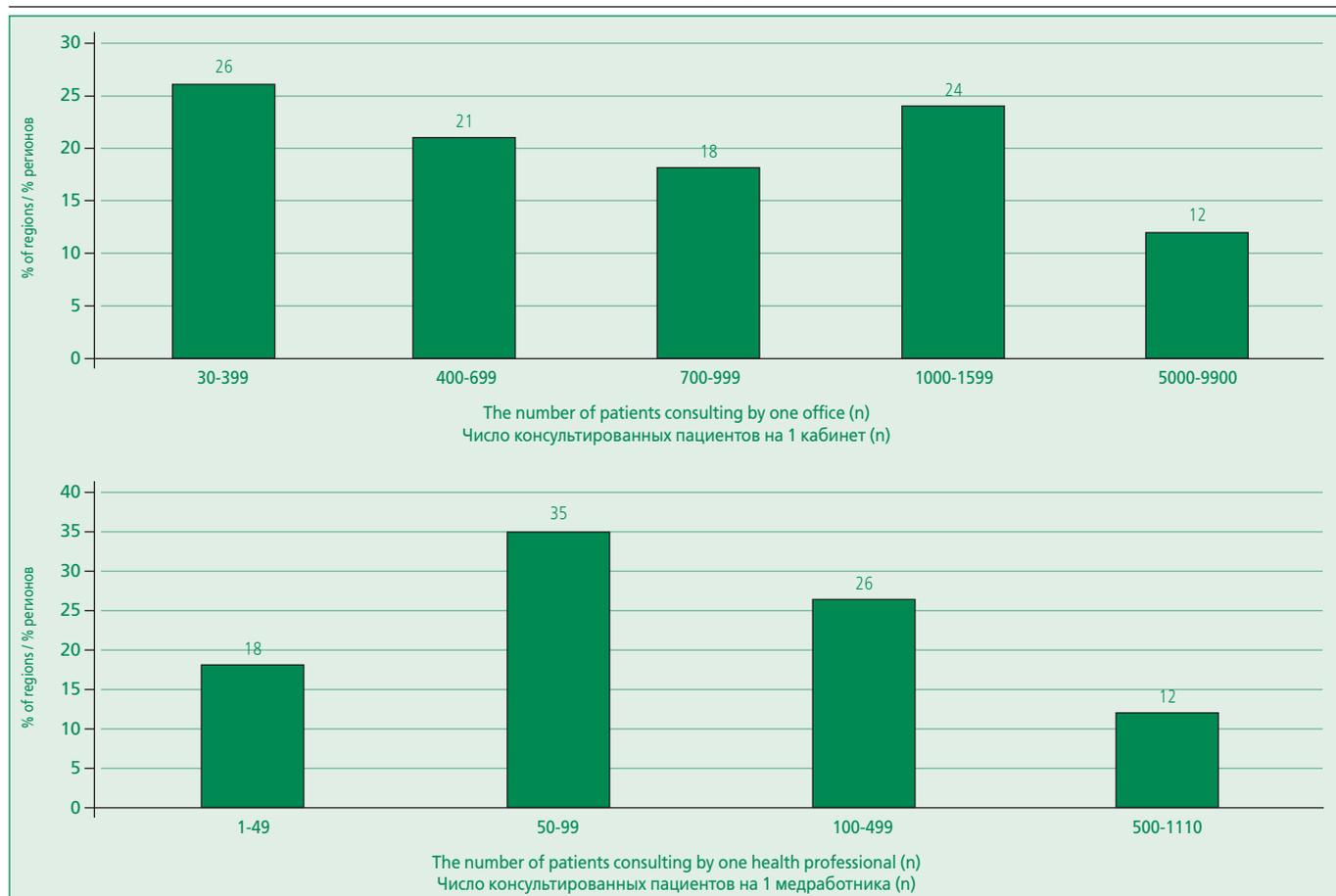


Figure 3. Distribution of regions by the number of patients who received brief counseling in one medical prevention departments and by one health worker in 42 regions of Russia

Рисунок 3. Распределение регионов по числу пациентов, получивших краткое консультирование на единицу подразделений медицинской профилактики и на единицу медработника в 42 регионах РФ

При этом в большинстве регионов каждым консультирующим медработником за указанный период проконсультировано от 50 до 500 пациентов; в 35% регионах – от 50 до 100 пациентов, в 26% регионах от 100 до 500 пациентов, а в 12% регионах число проконсультированных пациентов на одного медработника доходило от 500 до 1100 (рис. 3).

В 48% случаев консультирование по прекращению потребления табака оказывалось в рамках диспансеризации, в 52% – при личном обращении пациентов в лечебно-профилактические учреждения по разным вопросам. Таким образом, система диспансеризации профилактических осмотров отдельных групп взрослого населения и на новой методологической и организационной основе, которая внедряется с 2013 г. в практику медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), может быть еще одним механизмом активного выявления пациентов, потребляющих табак, и оказания им помощи.

С каждым годом повышение активности средств массовой информации по пропаганде здорового образа жизни, предоставление ими и медицинскими учреж-

дениями информации о негативном влиянии потребления табака на здоровье и о пользе отказа от потребления табака в комплексе с запретительными мерами ФЗ №15 приводят к повышению мотивации к преодолению потребления табака у курящего населения. Согласно данным опросов [36] 60-70% курящих хотели бы отказаться от потребления табака.

Исследование по оценке работы Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, проведенное в 2015 г., показало, что среди курящих, обратившихся в Консультативный телефонный центр, бросили курить или приняли решение об отказе от курения под влиянием принятого № 15-ФЗ 47,6% абонентов, при этом 56,2% курящих после вступления закона в силу старались не курить в неположенных местах, не допускать нарушения закона, ограничивающего курение [37].

Для обеспечения эффективной реализации медицинской помощи при потреблении табака и табачной зависимости и последствий потребления табака в системе здравоохранения необходимо повышение информированности медработников и населения о до-

ступных видах помощи для преодоления потребления табака, разработка алгоритма ее оказания, показания для назначения лекарственной терапии. С другой стороны, необходимы меры по усилению контроля над исполнением действующих нормативных документов, регулирующих вопросы организации помощи при потреблении табака и лечения табачной зависимости, качество их выполнения, обеспечение более широкого применения для этих целей современных информационных и телекоммуникационных технологий [38].

Организация оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака в системе здравоохранения должна представлять собой комплекс своевременных, последовательно проводимых мероприятий, направленных на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, включая маршрутизацию на всех этапах оказания этой помощи, с направлением в специализированные медицинские учреждения при необходимости.

Заключение

Для эффективной реализации медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака в Российской Федерации, необходимо решение следующих задач:

– обеспечение эффективного внедрения существующих нормативно-правовых документов, определяющих порядок оказания медицинской помощи, на-

правленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, усиление контроля над их исполнением и качеством их выполнения;

– включение в процесс оказания помощи, лечения табачной зависимости и последствий потребления табака в Российской Федерации врачей всех специальностей;

– расширение системы кабинетов оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака на основе имеющихся структур в учреждениях ПМСП, (в том числе женских консультациях и детских поликлиниках), а также стационарах и санаториях, их обеспечение кадрами и оборудованием, внедрение групповых форм работы;

– обеспечение постоянно действующей системы подготовки кадров по вопросам оказания помощи при прекращении потребления табака, лечении табачной зависимости и последствий потребления табака, в том числе – введение цикла по оказанию медицинской помощи в отказе от потребления табака в медицинских ВУЗах при обучении студентов и в программы последипломного образования медицинских работников.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Pfizer, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in the publication of the article was provided by Pfizer, that did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. The Federal Law of 23.02.2013 №15-FZ "On the Protection of the health of citizens from exposure to environmental tobacco smoke and the consequences of tobacco use". In Russian (Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»).
2. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva: WHO; 2003.
3. The Federal Law of 24.04.2008 №51-FZ "On the Russian Federation's accession to the WHO Framework Convention on Tobacco Control". In Russian (Федеральный закон от 24.04.2008 №51-ФЗ «О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака»).
4. Pankova A, Krasikova E. Treatment of tobacco dependence in 2015, the Czech experience. Meditsinskiy Alyans 2015; 4: 48-53. In Russian (Панкова А., Краликова Е. Лечение табачной зависимости в 2015 году, опыт Чехии. Медицинский Альянс 2015; 4: 48-53).
5. Zwar N., Richmond R., Borland R. et al. Supporting smoking cessation: a guide for health professionals. The Royal Australian College of General Practitioners. - Melbourne, 2011. Available at: <http://www.treattobacco.net/en/uploads/documents/.Treatment%20Guidelines/Australia%20treatment%20guidelines%20in%20English%202011.pdf>. Checked by 25.08.2016.
6. Fiore M.C., Jaén C.R., Baker T.B., et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services. Respir Care 2008;53(9):1217-22.
7. Králíková E., Češka R., Pánková A., et al. Tobacco dependence treatment guidelines. Vnitř Lek 2015; 61 Suppl. 1: 4-15. Czech.
8. Order of the Russian Ministry of Health on 30.9.2015 number 683n "On approval of the organization and implementation of the prevention of noncommunicable diseases and activities to promote healthy lifestyles in health care organizations." (Registered with the Russian Ministry of Justice 24/11/2015 number 39822). In Russian (Приказ Минздрава России от 30.09.2015 № 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». (Зарегистрировано в Минюсте России 24.11.2015 № 39822)).
9. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on May 15, 2012 №543n "On Approval of the Regulations on the organization of primary health care to adults," as amended by: June 23, September 30, 2015. In Russian (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. №543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» с изменениями и дополнениями от: 23 июня, 30 сентября 2015 г.).
10. Order of Russian Ministry of Health №36n from 03.02.2015. "On approval of the medical examination of certain groups of the adult population". In Russian (Приказ Минздрава РФ №36н от 03.02.2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»).
11. Order of the Health Ministry of Russia №261 from 01.04.2011 "On the organization of the Advisory Assistance call center in the rejection of tobacco use". In Russian (Приказ Минздравсоцразвития России №261 от 01.04.2011 «Об организации Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака»).
12. Anderson C. M., Zhu S.H. Tobacco quitlines: looking back and looking ahead. Tob Control 2007; 16, Suppl 1. -P:i81-6.
13. Borland R., Segan C.J., Livingston P.M., Owen N. The effectiveness of callback counselling for smoking cessation: a randomized trial. Addiction 2001;96(6):881-9.
14. Rasmussen S.R. The cost effectiveness of telephone counselling to aid smoking cessation in Denmark: a modelling study. Scand J Public Health 2013;41(1):4-10.
15. Yablonsky PK, Sukhovskaya OA. Organization of telephone counseling help at refusal of smoking in the Russian Federation. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii 2014; 1: 30-3. In Russian (Яблонский П.К., Суховская О.А. Организация консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации. Здравоохранение Российской Федерации 2014; 1:30-3).
16. Yablonsky PK, Sukhovskaya OA. Initiatives to help in giving up tobacco use. Meditsinskiy Alyans 2015; 4: 48-53. In Russian (Яблонский П.К., Суховская О.А. Инициативы по организации помощи в отказе от потребления табака. Медицинский Альянс 2015;4:48-53).

17. Sukhovskaya OA, Smirnova MA. The combined use of varenicline and cognitive-behavioral therapy, a method of telephone counseling in assisting in giving up smoking. *Meditinskiy Sovet* 2015; 11: 109-13. In Russian (Суховская О.А., Смирнова М.А. Совместное применение вarenиклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения. *Медицинский Совет* 2015; 11:109-13).
18. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 385: 899-909.
19. Gambarian MG, Didkovskiy NA, Kalinina AM, AD Deev Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease and their interrelation and predictive value. *Pul' monologiya Medicine* 2006; 3:72 - 6. In Russian (Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М., Деев А.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость. *Пульмонология* 2006; 3:72 - 6).
20. Gambarian MG, Kalinina AM, Didkovskiy NA, RG Oganov Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: management of risk associated with tobacco smoking. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya* 2003; 1: 30-6. In Russian (Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Дидковский Н.А., Оганов Р.Г. Факторы риска развития хронических обструктивных болезней легких: управление риском, связанным с курением табака. *Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья* 2003; 1: 30-6).
21. Ghambarian M.H., Kalinina A.M., Feenstra T., Zwanikken P. COPD: can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine* 2004; 39: 337-43.
22. Titova ON, Zasukhina TN, VD Kulikov, et al. Organizations in giving up smoking in St. Petersburg: Problems and solutions. *Meditinskiy Alyans* 2016; 2: 55-8. In Russian (Титова О.Н., Засухина Т.Н., Куликов В.Д., и др. Организация помощи в отказе от табакокурения в Санкт-Петербурге: проблемы и пути решения. *Медицинский Альянс* 2016; 2: 55-8).
23. The New Zealand Guidelines to Help People to Stop Smoking. Update September 14, 2014. Available at: <http://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-guidelines-helping-people-stop-smoking>. Checked by 25.08.2016.
24. Filippova OV. Nicotinic receptor partial agonists in the treatment of tobacco dependence. *Meditinskiy Alyans* 2015; 4: 89-97. In Russian (Филиппова О.В. Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака. *Медицинский Альянс* 2015; 4:89-97).
25. Rollema H., Shrikhande A., Ward K.M., et al. Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol* 2010; 160(2): 334-45.
26. Cahill K., Stead L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006103.
27. Yablonsky PK, Sukhovskaya OA, Sapozhnikov NV, Smirnova MA. Telephone counseling of TB patients with smoking cessation (guidelines). *Meditinskiy Alyans* 2014; 3: 25-39. In Russian (Яблонский П.К., Суховская О.А., Сапожников Н.В., Смирнова М.А. Телефонное консультирование больных туберкулезом при отказе от табакокурения (методические рекомендации). *Медицинский Альянс* 2014; 3:25-39).
28. Gambarian MG. Nicotine replacement therapy for tobacco dependence in the prevention of cardio-respiratory diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9 (3): 280-6. In Russian (Гамбарян М.Г. Никотинзаместительная терапия табачной зависимости в профилактике кардиореспираторных заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(3): 280-6).
29. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
30. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390-417.
31. Agaev MM, Baskakov ED, Burtsev VI, et al. Medical care for smoking cessation. Guidelines for doctors of different specialties. Moscow: Grnitsa; 2014. In Russian (Агаев М.М., Баскакова Е.Д., Бурцев В.И., и др. Оказание медицинской помощи желающим бросить курить. *Методические рекомендации для врачей разных специальностей*. М.: Граница; 2014).
32. Kuz'micheva NV, Tsygina T. Yu, Sukhovskaya OA, Yablonsky PK cessation programs Tobacco sanatorium "Ples". *Meditinskiy Alyans* 2015; 4: 82-7. In Russian (Кузьмичева Н. В., Цыгина Т. Ю., Суховская О. А., Яблонский П. К. Программа отказа от табакокурения санатория «Плес». *Медицинский Альянс* 2015; 4:82-7).
33. Gambarian MG, Kalinina AM. Providing medical care for the prevention and smoking cessation. Guidelines. Moscow: GNITS PM; 2012. In Russian (Гамбарян М.Г., Калинина А.М. Оказание медицинской помощи по профилактике и отказу от курения. *Методические рекомендации*. Москва: ГНИЦ ПМ; 2012).
34. Boytsov SA, Ipatov PV, Kalinina AM, et al. Organization of clinical examination of certain groups of adults. population. Guidance on the implementation of the order of Russian Ministry of Health of 3 February 2015 number 36an "On approval of the medical examination of certain groups of the adult population." Moscow: GNITS PM; 2015. In Russian (Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М., и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. *Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»*. Москва: ГНИЦ ПМ; 2015).
35. Gambarian MG, Boytsov SA. Progress monitoring of the implementation of the Federal Law № 15-FZ "On protection of citizens' health from exposure to environmental tobacco smoke and the consequences of tobacco consumption" in the Russian Federation. *Profilakticheskaya Meditsina* 2015; 5: 15-28. In Russian (Гамбарян М.Г., Бойцов С.А. О ходе мониторинга реализации Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» в субъектах Российской Федерации. *Профилактическая Медицина* 2015; 5:15-28).
36. A global survey of adults about tobacco use (GATS), the Russian Federation, 2009. Available at: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf. Retrieved 08/25/2016. In Russian (Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009. Доступно на: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf. Проверено 25.08.2016).
37. Sukhovskaya OA Berezhnova IA, Smirnova MA, et al. Experience of monitoring the implementation of the Federal Law "On protection of citizens' health from exposure to environmental tobacco smoke and the consequences of tobacco use." *Meditinskiy Alyans* 2015; 3: 70-6. In Russian (Суховская О.А., Бережнова И.А., Смирнова М.А., и др. Опыт мониторинга выполнения Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». *Медицинский Альянс* 2015; 3:70-6).
38. Kulikov VD, Titova ON. On a framework procedure for treatment of tobacco dependence. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya* 2015; 6: 7-12. In Russian (Куликов В.Д., Титова О.Н. О концептуальных основах порядка лечения табачной зависимости. *Здоровье Населения и Среда Обитания* 2015; 6:7-12).
39. Letter from the Health Ministry of Russia from 05.05.2012 № 14-3 / 10 / 1-2817 "Providing health care to adults for the prevention and smoking cessation" (guidelines). In Russian (Письмо Минздрава России от 05.05.2012 № 14-3/10/1-2817 «Оказание медицинской помощи взрослому населению по профилактике и отказу от курения» (методические рекомендации)).

Поступила: 22.08.2016
Принята в печать: 24.08.2016

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРЕЛАКСИНА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ж.Д. Кобалава¹, С.В. Виллевалде^{1*}, А.Е. Соловьева¹, И.А. Мерай^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов. 117292, Москва, ул. Вавилова, 61

² Городская клиническая больница №64. 117292, Москва, ул. Вавилова, 61

Серелаксин – рекомбинантная молекула человеческого релаксина-2 – является инновационным препаратом для лечения острой сердечной недостаточности. Доклинические и клинические исследования серелаксина продемонстрировали способность препарата улучшать симптомы сердечной недостаточности, обеспечивать существенное уменьшение застоя, а также оказывать кардио-, рено- и гепатопротективное воздействие. У пациента с ишемической кардиомиопатией и тяжелой декомпенсацией сердечной недостаточности с развитием сердечно-печеночного синдрома 48-часовая инфузия серелаксина сопровождалась значимым регрессом системного застоя (оцененного по физическим признакам и данным биоимпедансного векторного анализа), улучшением структурно-функционального состояния миокарда при стандартной эхокардиографии и глобальной систолической продольной деформации левого желудочка при спекл-трекинг эхокардиографии, регрессом сердечно-печеночного синдрома, улучшением функции почек. Терапия серелаксином хорошо переносилась и была безопасной. Представленное наблюдение демонстрирует благоприятные эффекты серелаксина как в отношении признаков и симптомов сердечной недостаточности, так и органопротекции.

Ключевые слова: декомпенсация сердечной недостаточности, серелаксин, сердечно-печеночный синдром, органопротекция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):414-423

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-414-423>

Organoprotective effects of serelaxin in patients with severe decompensated heart failure

Z.D. Kobalava¹, S.V. Villevalde^{1*}, A.E. Solov'jova¹, I.A. Merai^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia. Vavilova ul. 61, Moscow, 117292 Russia

² City Clinical Hospital №64. Vavilova ul. 61, Moscow, 117292 Russia

Serelaxin (recombinant molecule of the human relaxin-2) is an innovative drug for the treatment of acute heart failure. Preclinical and clinical studies demonstrated the ability of serelaxin to relieve the symptoms of heart failure, provide a significant reduction in congestion and have a protective effect on the heart, kidneys, liver. 48-hour serelaxin infusion in patient with ischemic cardiomyopathy and severe decompensated heart failure with cardio-hepatic syndrome led to significant regression of systemic congestion (evaluated by physical signs and by bioimpedance vector analysis), the improvement of structural and functional state of the myocardium (evaluated by standard echocardiography and global systolic longitudinal deformation of the left ventricle with speckle tracking echocardiography), regression of cardio-hepatic syndrome, improvement of renal function. Serelaxin therapy was well tolerated and was safe. Presented case report demonstrates beneficial effects of serelaxin on the heart failure symptoms and the organoprotective effects.

Keywords: heart failure decompensation, serelaxin, cardio-hepatic syndrome, organoprotective effects.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):414-423

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-414-423>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): villevalde_sv@pfur.ru

Введение

Инновационным препаратом для лечения острой сердечной недостаточности (ОСН) является серелаксин, рекомбинантная молекула человеческого релаксина-2 [1-3]. В доклинических и клинических исследованиях показана способность серелаксина улучшать симптомы СН, существенно уменьшать застой, а также оказывать кардио-, рено- и гепатопротективное действие за счет ингибирования воспаления, окислительного

стресса, апоптоза, фиброза и стимуляции ангиогенеза [2,3]. В клиническом исследовании III фазы RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [4,5] у пациентов с ОСН, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут в добавление к стандартной терапии, отмечалось существенное уменьшение одышки, значительно реже наблюдалось ухудшение СН в течение первых 5 дней госпитализации. Терапия серелаксином ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 180 дней на 37% ($p=0,02$) [4]. Серелаксин зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ОСН у пациентов с нормальным или повышенным АД одновременно со стандартной терапией ОСН, в том числе – петлевыми диуретиками, однако опыт применения препарата в российской популяции ограничен [6-9].

Приводится описание успешного использования серелаксина у пациента с тяжелой декомпенсацией СН с признаками повреждения почек и печени.

Сведения об авторах:

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

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Соловьева Анжела Евгеньевна – ассистент той же кафедры

Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии РУДН; зав. I отделением реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля ГКБ №64

Клинический случай

Пациент К., 54 года, без вредных привычек, с семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых осложнений (мать умерла в 56 лет от инфаркта миокарда), имеет 10-летний анамнез артериальной гипертонии (с максимальными значениями АД 180/100 мм рт.ст.). Дважды перенес инфаркт миокарда (сентябрь 2014 г. и март 2015 г.). По данным коронарной ангиографии выявлено грубое трехсосудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла, от неоднократно рекомендованного аорто-коронарного шунтирования пациент отказался. Течение второго инфаркта миокарда осложнилось тяжелой СН по обоим кругам кровообращения (быстрое появление и нарастание отеков, одышки до сердечной астмы, кровохарканья), гипотонией, острым повреждением почек 1 стадии. При эхокардиографическом исследовании (ЭХО-КГ) отмечалось формирование аневризмы левого желудочка (ЛЖ) верхушечной локализации со снижением фракции выброса (ФВ) до

28%, тяжелой относительной митральной регургитацией 4 степени. Дважды регистрировались пароксизмы фибрилляции предсердий с успешной кардиоверсией амиодароном. На фоне терапии добутамином, увеличения дозы фуросемида внутривенно до 160 мг/сут явления СН регрессировали. Спустя 2 мес после выписки из стационара на фоне регулярной терапии (метопролол 25 мг/сут, изосорбида динитрат 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут) выросла одышка, появился кашель со светлой слизистой мокротой в горизонтальном положении, затем кровохарканье, субфебрилитет 37,5°C, пациент отметил увеличение живота в объеме, отечность нижних конечностей и мошонки. Прием фуросемида 80 мг/сут в течение 3 дней был неэффективен. В связи с выявленной рентгенологически инфильтрацией легочной ткани госпитализирован в терапевтическое отделение (рис. 1).

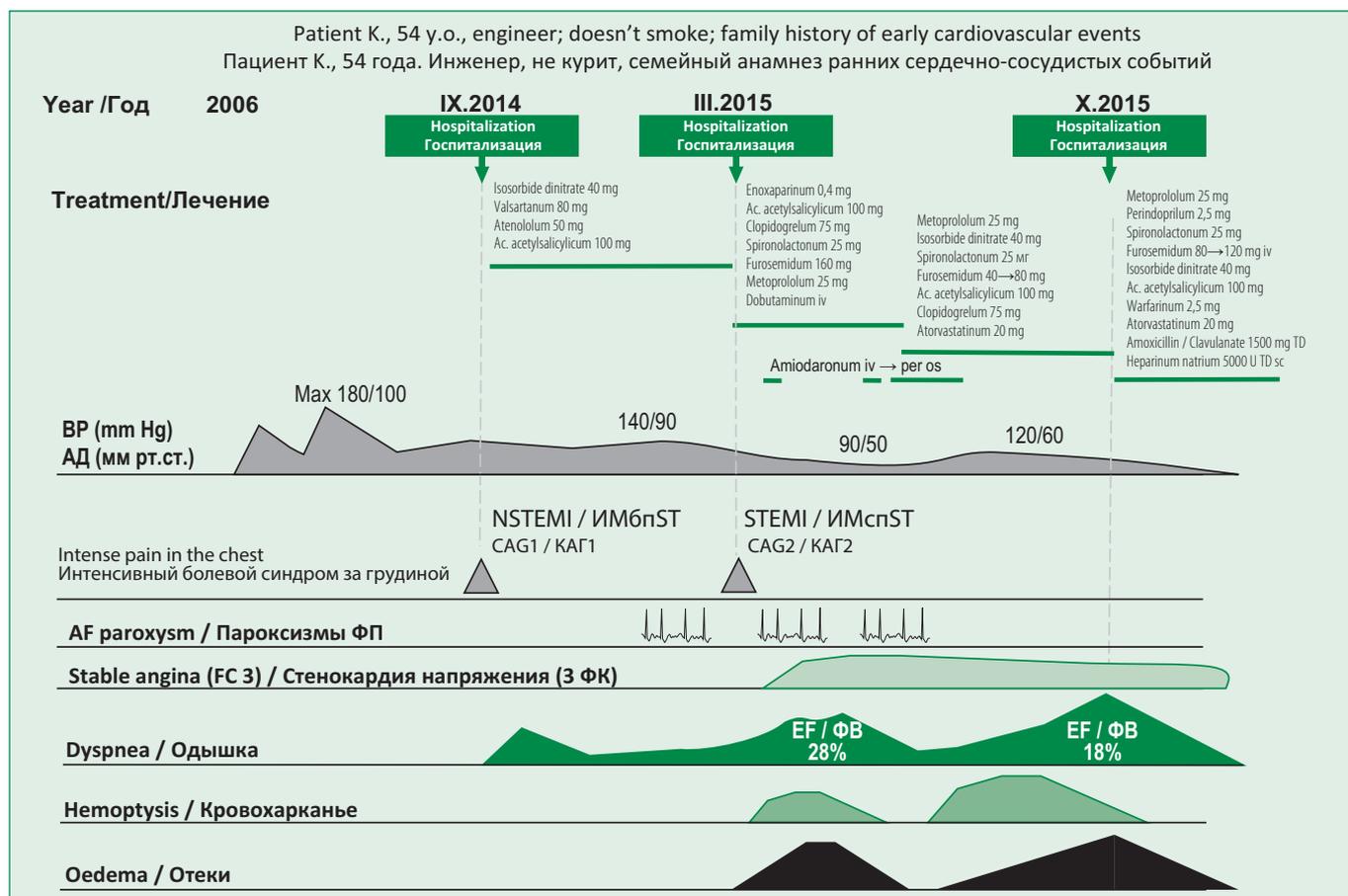


Figure 1. Schematic medical history of the patient K

Рисунок 1. Схема истории болезни пациента К

CAG1 - coronary angiography: severe three-vessel coronary atherosclerosis; CAG2 - coronary angiography: a chronic occlusion of the LAD, RCA, 80% stenosis of LCA, 75% stenosis of OMA

BP - blood pressure, AF - atrial fibrillation, FC - functional class, NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction,

STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction, EF - ejection fraction

КАГ1 – коронарография: грубое трехсосудистое поражение коронарного русла; КАГ2 – коронарография: хроническая окклюзия ПМЖВ, ПКА, 80% стеноз ствола ЛКА, 75% стеноз ВТК; АД – артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема ST; ИМспСТ – инфаркт миокарда с подъемом ST; ФВ – фракция выброса

При поступлении в октябре 2015 г. состояние пациента средней тяжести, в сознании, положение ортопноэ (30°). Кожные покровы обычного цвета и влажности. Цианоз губ, кончика носа. Язык влажный, чистый. Набухшие яремные вены 13 см. Массивные симметричные отеки ног до бедер. Вес 103 кг. Окружность живота 107 см. Отмечалось усиление одышки в горизонтальном положении, одышка при разговоре. Частота дыхательных движений (ЧДД) 24/мин. Резкое ослабление дыхания ниже углов лопаток с обеих сторон, там же притупление перкуторного звука, ослабление голосового дрожания. От нижних отделов легких до уровня межлопаточных пространств выслушиваются незвучные влажные мелкопузырчатые хрипы. Сатурация кислорода (SpO₂) на воздухе 94%. Перкуторное расширение границ сердца влево и вниз на 2 см, вправо на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, дующий систолический шум на верхушке с проведением в подмышечную область. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, симметричный. АД 130/86 мм рт.ст. Увеличение живота в объеме за счет ненапряженного асцита. Размеры печени по Курлову 16/9×15×7 см.

На электрокардиограмме определялся синусовый ритм, неполная блокада левой ножки пучка Гиса. (QRS 128 мс), признаки гипертрофии левого предсердия, ле-

вого желудочка (ЛЖ) с субэндокардиальной ишемией передне-боковой, нижней стенки ЛЖ (рис. 2).

По данным рентгенографии легких отмечалось увеличение тени сердца, гиповентиляция нижних отделов левого легкого, двусторонний гидроторакс (рис. 3).

По данным ЭХО-КГ (рис. 4) выявлены дилатация всех полостей сердца [левое предсердие (ЛП) 5,4 см, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 6,5 см, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ 6,0 см, правый желудочек (ПЖ) 3,3 см, правое предсердие (ПП) 4,3×6,6 см], признаки эксцентрической гипертрофии ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 145 г/м², относительная толщина стенок (ОТС) 0,29], снижение ФВ ЛЖ до 18% на фоне диффузного снижения сократимости ЛЖ, а также признаки тромба в проекции верхушки ЛЖ (3,0×1,3 см). Определялись расширение нижней полой вены (НПВ) до 2,8 см (реакция на фазы дыхания <50%), легочная гипертензия 1 степени (систолическое давление в легочной артерии 52 мм рт.ст.), недостаточность митрального клапана 3 степени, недостаточность трикуспидального клапана 2 степени.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости имелись признаки гепатомегалии, расширения нижней полой, селезеночной и внутрипеченочных вен, асцита (до 10 литров).

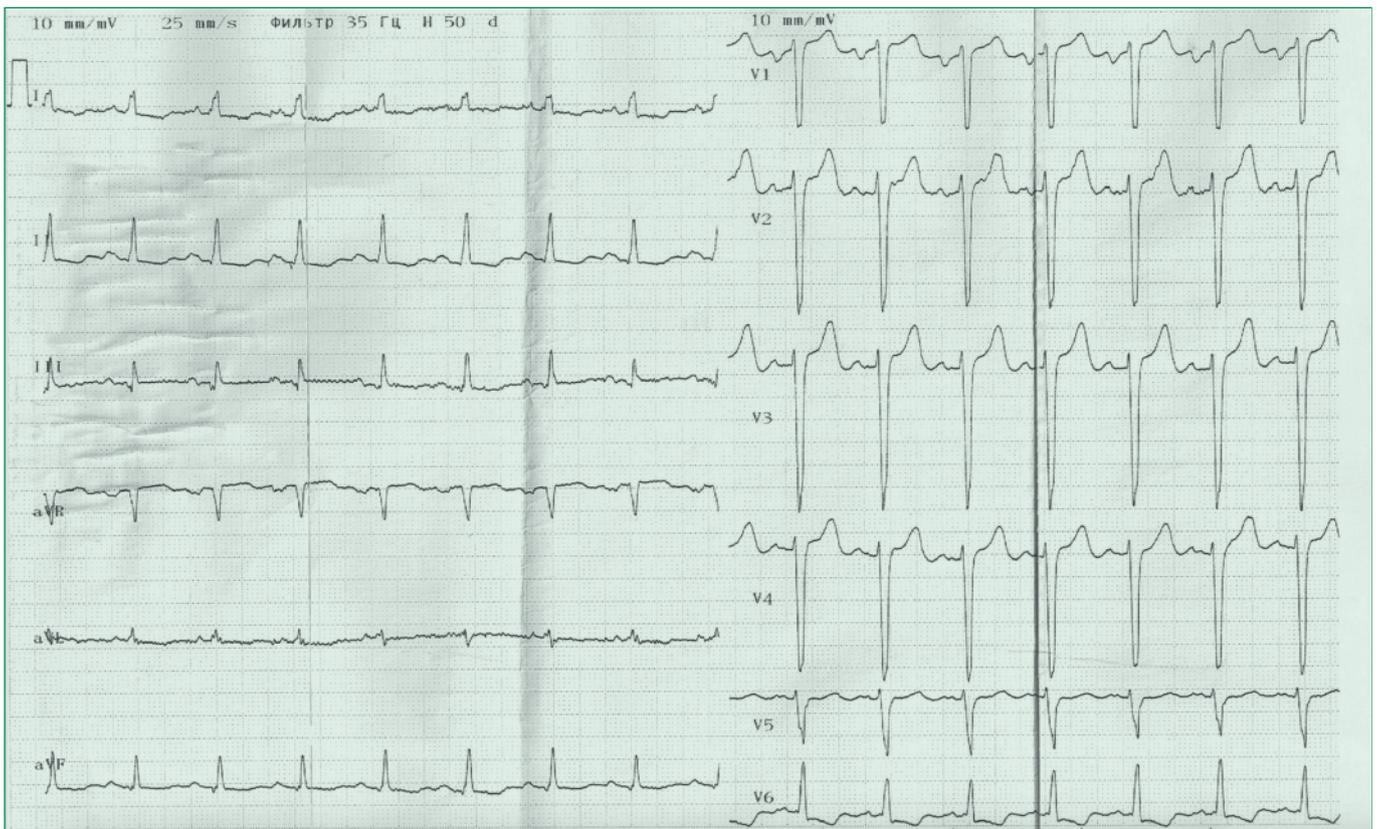


Figure 2. ECG of the patient at admission (described in text)

Рисунок 2. Электрокардиограмма при поступлении (объяснение в тексте)

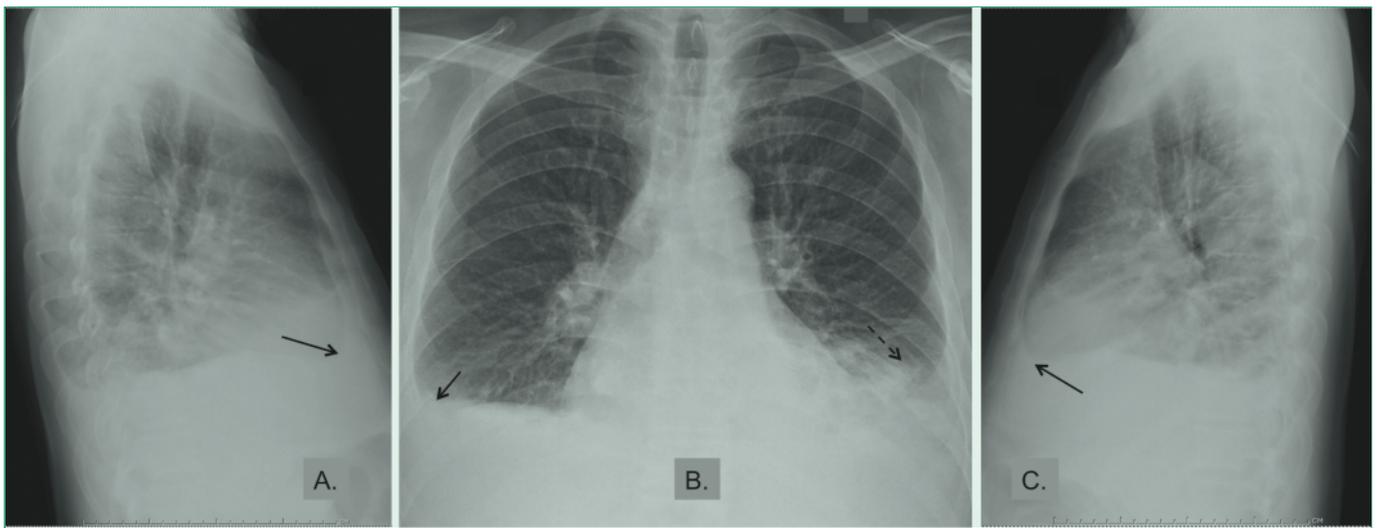


Figure 3. Chest X-ray of the patient at admission (described in text)

Рисунок 3. Рентгенограмма при поступлении (объяснение в тексте)

A - left lateral position, B - frontal projection, C - right lateral position

Solid arrows - fluid levels in the pleural cavities on both sides. Dotted arrows - signs of hypoventilation

A – левая боковая проекция; В – прямая проекция; С – правая боковая проекция

Сплошные стрелки – уровни жидкости в плевральных полостях с обеих сторон. Пунктирные стрелки – признаки гиповентиляции

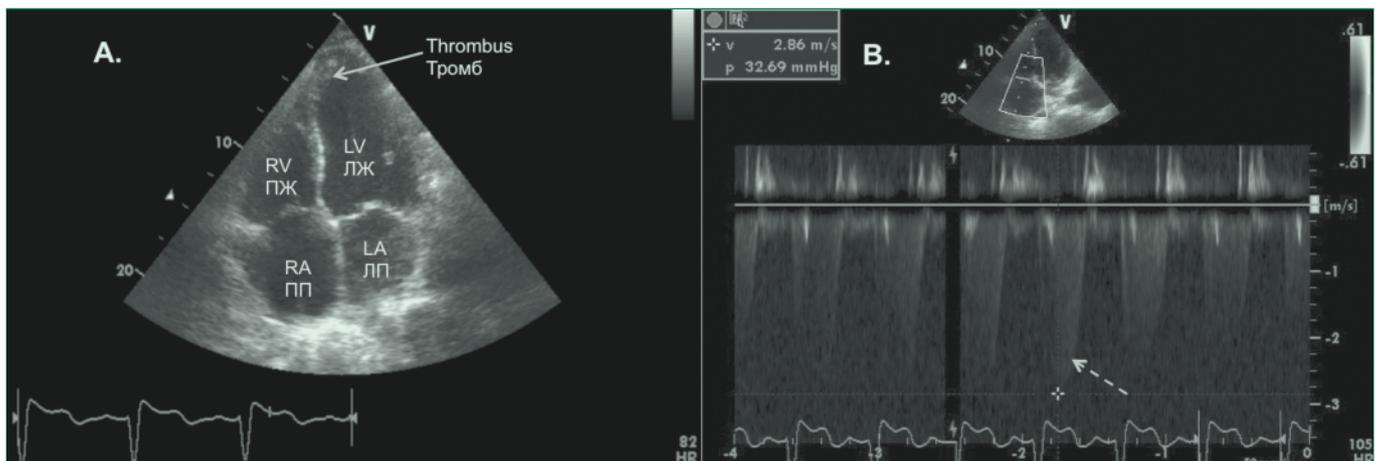


Figure 4. Echocardiography at admission (described in text)

Рисунок 4. Эхокардиография при поступлении (описание в тексте)

A. Dilatation of the heart chambers in the apical four-chamber position; solid arrow - thrombus in the projection of left ventricular apex

B. Assessment of the degree of tricuspid regurgitation on a peak pressure gradient across the valve; broken arrow - maximum flow velocity

LV - left ventricle, RV - right ventricle, LA - left atrium, RA - right atrium

A. Дилатация всех камер сердца в апикальной четырехкамерной позиции; стрелка – тромб в проекции верхушки ЛЖ

B. Оценка степени трикуспидальной регургитации по пиковому градиенту давления на клапане; пунктирная стрелка – максимальная скорость потока

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие

В общем анализе крови выявлены нейтрофильный лейкоцитоз $12,7 \times 10^9/\text{л}$ без палочкоядерного сдвига, эритроциты $4,79 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 134 г/л, СОЭ 34 мм/ч.

Общий анализ мочи: эритроциты 12-15 в поле зрения, белок 0,44 г/л, гиалиновые цилиндры 2-3 в поле зрения.

Коагулограмма: гипокоагуляция со снижением протромбинового индекса (ПИ) до 53%, повышение МНО до 1,68, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в норме.

В биохимическом анализе крови отмечены гипоальбуминемия (31,4 г/л), гипонатриемия (133 ммоль/л), гипербилирубинемия (30,2 мкмоль/л), признаки синдрома цитолиза [повышение активности аланиновой (АЛТ 148,2 Ед/л; 3 верхних границы нормы – ВГН), аспарагиновой трансаминаз (АСТ 170,9 Ед/л; 3,5 ВГН), лактат-дегидрогеназы до 412 Ед/л (1,7 ВГН) с соотношением АЛТ/ЛДГ 0,4], синдром холестаза [прямой билирубин 13 мкмоль/л (3,8 ВГН), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) 116 Ед/л (2 ВГН)], мочевины 9,8 ммоль/л, гиперурикемия (781,7

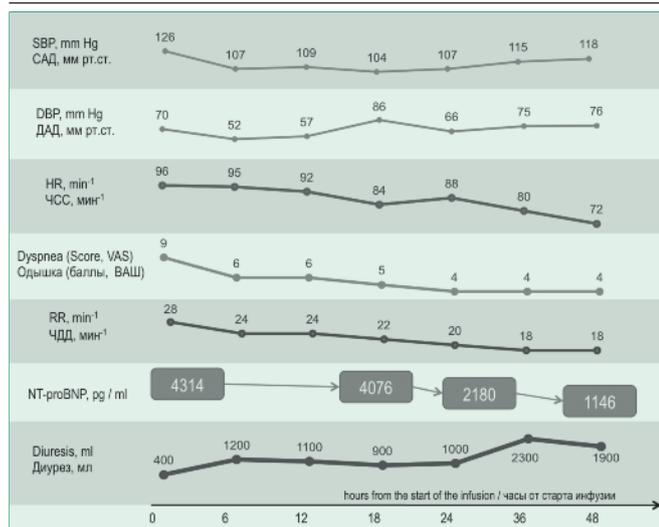


Figure 5. Changes of clinical and laboratory parameters during serelaxin infusion

Рисунок 5. Динамика клиничко-лабораторных параметров во время инфузии серелаксина

SBP - systolic blood pressure, DBP - diastolic blood pressure, VAS - visual analogue scale, HR - heart rate, RR - respiratory rate
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений

мкмоль/л), сывороточный креатинин (СКр) 104 мкмоль/л [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) EPI 69,8 мл/мин/1,73 м²], умеренное снижение активности холинэстеразы до 3,36 Ед/л. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была в норме (88 Ед/л). Учитывая отсутствие анамнестических, лабораторных и клиничко-инструментальных данных о первичной патологии печени, лабораторное повышение печеночных показателей рассматривалось в рамках сердечно-печеночного синдрома.

Пациенту была назначена стандартная терапия СН (рис. 1). Учитывая анамнез пароксизмов фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоэмболических событий (3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) и внутрисполостной тромбоз у пациента с перенесенным 7 мес назад инфарктом миокарда без стентирования коронарных артерий, была начата двойная терапия – АСК в комбинации с варфарином в дозе 2,5 мг/сут (с учетом признаков нарушения функции печени), отменен клопидогрел. В связи с выраженностью венозного застоя по малому кругу кровообращения, гиповентиляцией нижних сегментов левого легкого с признаками инфильтрации при отсутствии клиничко-лабораторных признаков, полностью исключить наличие пневмонии не представлялось возможным, была назначена терапия амоксициллином/клавуланатом 1,5 г 3 р/сут внутривенно капельно. Несмотря на интенсификацию терапии СН (фуросемид внутривенно с 80 до 120 мг/сут, нитраты внутривенно, начиная с третьего дня стационарного лечения), к 6 суткам госпитализации сохранялся

отечно-асцитический синдром, одышка при минимальной физической нагрузке и в покое, ортопноэ увеличилось до 45°, ЧДД до 28 в минуту (SpO₂ 93% на фоне инсуффляции кислорода через назальный катетер 3 л/мин), сохранялись лабораторные маркеры дисфункции печени (АЛТ 203 Ед/л, АСТ 144 Ед/л, гипербилирубинемия 28 мкмоль/л, МНО 1,82, ПИ 45%), функция почек без значимой динамики, сохранялась протеинурия 0,14 г/л.

Таким образом, у пациента с ишемической кардиомиопатией и вероятной внебольничной пневмонией в клинической картине превалировал синдром тяжелой застойной СН со сниженной ФВ с признаками нарушения функции печени (цитоллиз, холестаза, гипокоагуляция), что послужило основанием для перевода пациента в отделение кардиореанимации и начала инфузии серелаксина по стандартной схеме 48-часового введения в дозе 30 мкг/кг/сут с учетом массы тела (3,5 мл). Перед введением препарата у пациента была стабильная гемодинамика (САД на уровне 130 мм рт.ст.). Субъективная оценка одышки пациентом составляла 9 баллов по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Выявлено значимое повышение уровня NT-proBNP до 4314 пг/мл. По данным биоимпедансного векторного анализа (БИВА) выявлена тяжелая гипергидратация (активное сопротивление (Хс/ч) – 185,3 Ом/м, реактивное (R/h) – 10,2 Ом/м).

Инфузия серелаксина сопровождалась существенным снижением субъективных симптомов и признаков СН, систолического АД, ЧСС, ЧДД и уровня NT-proBNP (рис. 5), увеличением диуреза, активного и реактивного сопротивлений по данным БИВА (рис. 6), что свидетельствовало об уменьшении гидратации. Уже через 6 час после начала инфузии препарата пациент отметил значимое уменьшение одышки до 6 баллов по ВАШ. Спустя 24 час значительно уменьшились одышка (4 балла), ортопноэ (2 подушки), набухание шейных вен (10 см), снизился вес на 3 кг (до 101 кг), NT-proBNP до 2180 пг/мл. За период 24-часовой инфузии диурез составил 4900 мл (по сравнению с 1600 мл в предыдущие сутки при одинаковой дозе петлевых диуретиков). После 48 час инфузии состояние пациента стабилизировалось, сохранялись одышка при умеренной нагрузке (4 балла) и ЧДД до 20/мин (SpO₂ 96% на фоне инсуффляции кислорода через назальный катетер 3 л/мин), ортопноэ (1 подушка), умеренные отеки голеней и стоп. Диурез за вторые сутки инфузии составил 4200 мл, NT-proBNP снизился до 1146 пг/мл, вес составил 99 кг.

Инфузия серелаксина сопровождалась снижением ЧСС с 96 до 86 за первые 24 час, и до 72 уд/мин за 48 час, ЧДД уменьшилась с 28 до 18/мин, увеличилась SpO₂ до 97% на фоне инсуффляции кислорода 3 л/мин. При клиническом измерении АД не зарегистрировано снижения САД, требующего отмены или снижения дозы препарата согласно инструкции к применению.

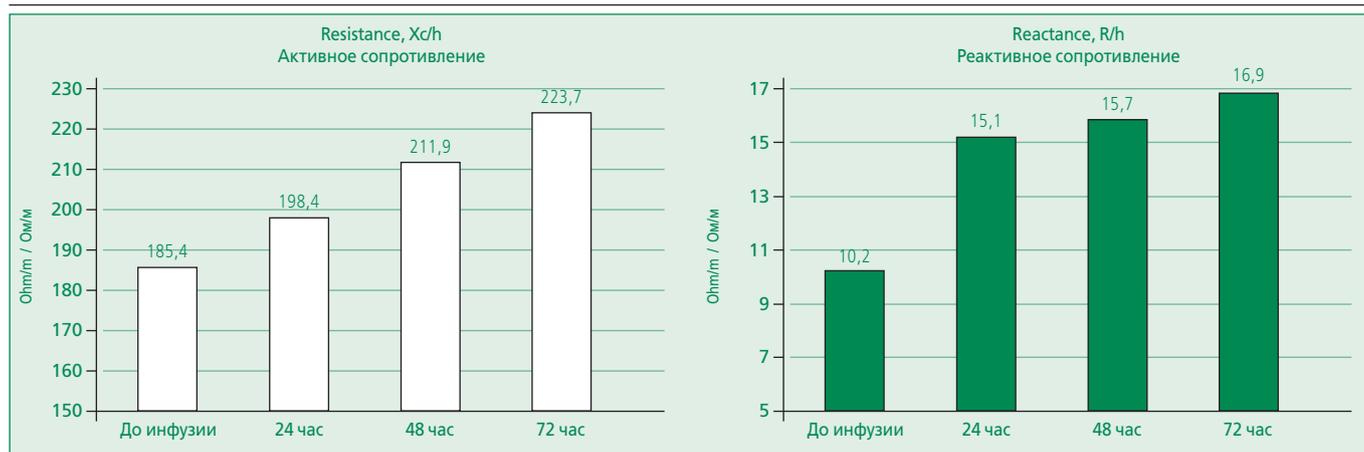


Figure 6. Changes in congestion according bioimpedance vector analysis during serelaxin infusion
Рисунок 6. Динамика застоя по данным БИВА во время инфузии серелаксина

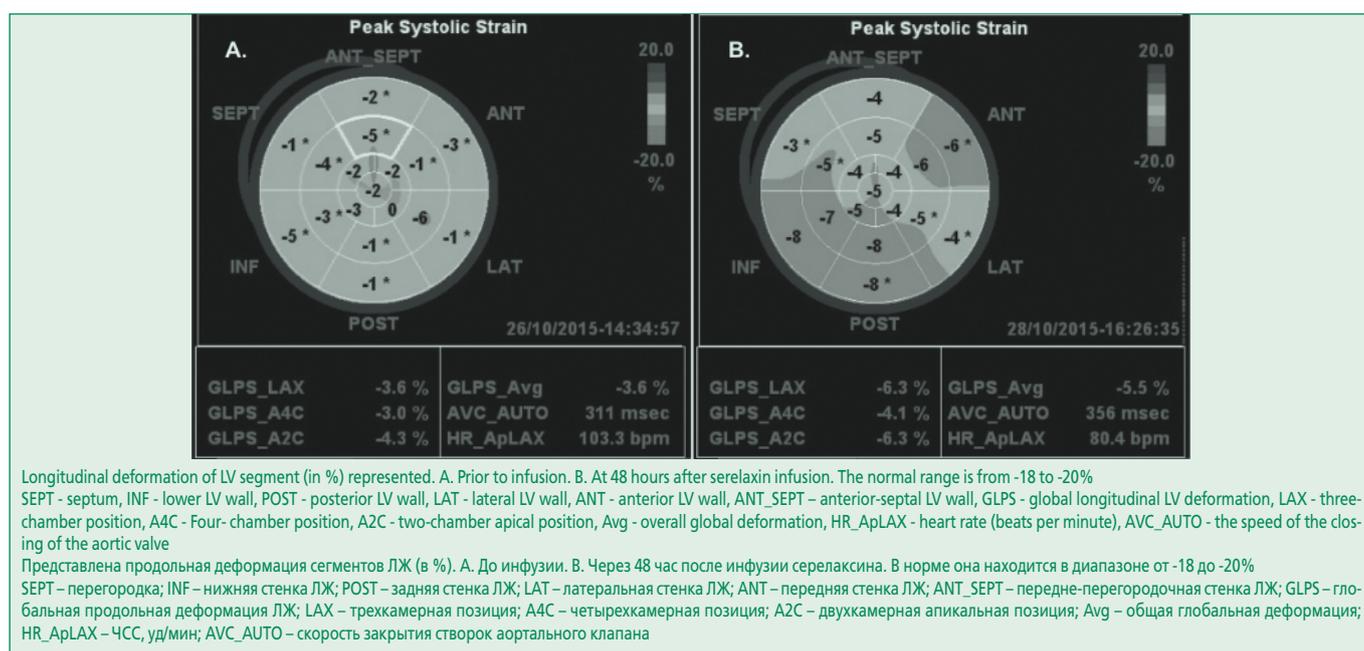


Figure 7. Changes in parameters of global longitudinal LV systolic strain 48 hours after the start of serelaxin infusion
Рисунок 7. Динамика параметров глобальной продольной систолической деформации ЛЖ через 48 ч после начала инфузии серелаксина

На фоне инфузии серелаксина отмечалось быстрое снижение маркеров дисфункции печени. Существенное снижение уровня СКр в течение 48 час введения препарата рассматривалось как признак раннего (внебольничного) острого повреждения почек. Уже через 24 час наблюдался регресс протеинурии и цилиндрурии.

По данным ЭХО-КГ спустя 48 час отмечалось увеличение ударного объема (УО) ЛЖ, нарастание ФВ ЛЖ до 22%, уменьшение размеров полостей сердца (табл. 1), сохранялся тромб в области верхушки ЛЖ (3,0x1,1 см). Выявлено уменьшение степени трикуспидальной регургитации, легочной гипертензии и застоя по большому кругу кровообращения (снижение диаметра НПВ с 2,8 до 2,2 см, появление коллабирова- ния на вдохе).

При спекл-трекинг-ЭХОКГ отмечалось улучшение глобальной систолической деформации ЛЖ (рис. 7).

Терапия серелаксином сопровождалась снижением индекса левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) как за счет снижения артериального эластанса (Ea), так и за счет увеличения желудочкового эластанса (Ees), уменьшением потенциальной энергии (PE), увеличением эффективной механической работы ЛЖ, что является благоприятным при СН со сниженной ФВ (табл. 2).

Несмотря на отсутствие гипотонии при клиническом измерении АД, при суточном мониторинговании АД в плечевой артерии и в аорте спустя 12 час от начала инфузии зарегистрировано снижение САД как в плечевой артерии, так и в аорте до уровня <100 мм рт.ст. В це-

Table 1. Changes in echocardiography parameters during the serelaxin infusion

Таблица 1. Динамика ЭХО-КГ параметров на фоне инфузии серелаксина

Параметр	До инфузии	Через 48 ч	17 день госпитализации
ФВ ЛЖ, %	18	22	24
УО ЛЖ, мл	39	42	51
КСО ЛЖ, мл	180	145	162
КДО ЛЖ, мл	219	187	213
КСД ЛЖ, см	6,0	5,5	5,7
КДД ЛЖ, см	6,6	6,1	6,5
ПЖ, см	2,4×3,7	2,3×3,6	2,2
ПП, см	6,6×4,3	6,2×4,7	6,6×5,0
ТР - пиковый градиент давления, мм рт.ст. (скорость потока, м/с)	32,7 (2,86)	25,5 (2,53)	20,68 (2,27)
Диаметр НПВ, см	2,8	2,2	2,2

ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КСД – конечный систолический диаметр; КДД – конечный диастолический диаметр; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ТР – трикуспидальная регургитация; НПВ – нижняя полая вена

Table 2. Changes in parameters of left ventricular-arterial coupling and efficiency of the left ventricle work during the serelaxin infusion

Таблица 2. Изменение параметров левожелудочково-артериального сопряжения и эффективности работы левого желудочка на фоне инфузии серелаксина

Параметры	До инфузии	48 ч	17 день госпитализации
Артериальный эластанс (Ea), мм рт.ст./мл/м ²	2,91	2,53	1,87
Левожелудочковый эластанс (Ees), мм рт.ст./мл/м ²	0,63	0,73	0,59
Индекс ЛЖАС (Ea/Ees)	4,62	3,47	3,17
Потенциальная энергия (PE), мм рт.ст.·мл/м ²	248	178	199
Область давление-объем (PVA), мм рт.ст.·мл/м ²	5162	5134	5605
Внешняя работа (SW), мм рт.ст.·мл/м ²	4914	4956	5406
Механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA)	0,952	0,965	0,965

ЛЖАС – левожелудочково-артериальное сопряжение

лом отмечался устойчивый тренд к снижению систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС на фоне инфузии серелаксина (табл. 3). Согласно инструкции к применению препарата снижение АД – наиболее частое нежелательное явление, в связи с чем во время введения серелаксина необходимо регулярно контролировать АД. В клинических исследованиях на фоне введения серелаксина отмечались случаи снижения АД, в большинстве своем бессимптомные, однако несколько раз была зарегистрирована клинически значимая гипотония, в связи с чем предусмотрен алгоритм коррекции дозы препарата при снижении АД. Также следует с осторожностью применять серелаксин одновременно с другими вазодилататорами и/или гипотензивными средствами.

На следующие сутки после прекращения инфузии серелаксина пациент был переведен в терапевтическое отделение, где продолжил получать эналаприл 2,5 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 25 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут (внутривенно, затем внутрь), варфарин 5 мг/сут, АСК 100 мг/сут. Сохранялся стабильный суточный диурез (около 2000-

3000 мл) при отсутствии признаков ухудшения функции почек.

Пациент был выписан на 17 сутки стационарного лечения на терапии эналаприл 5 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 50 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут, варфарин 5,652 мг/сут, АСК 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг. К моменту выписки при БИВА активное сопротивление (Хс/h) увеличилось с 185 до 237 Ом/м, реактивное (R/h) – с 10,2 до 19,8 Ом/м, что соответствовало легкому застою. Показатели функции печени нормализовались (табл. 4). При электрокардиографии не наблюдалось значимой динамики, при ЭХО-КГ отмечалось увеличение ФВ до 24% (табл. 1), тромб в проекции верхушки ЛЖ не определялся. Симптомы СН были стабилизированы на уровне II ФК NYHA. Пациенту рекомендована установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти.

Таким образом, применение серелаксина у пациента К. с декомпенсацией СН ассоциировалось с рядом положительных эффектов – существенным увеличением диуреза и уменьшением симптомов застоя по сравне-

Table 3. Changes in blood pressure and indicators of arterial stiffness with daily monitoring of blood pressure in the brachial artery and the aorta (BPlab Vasotens) during the serelaxin infusion

Таблица 3. Динамика артериального давления и показателей ригидности артерий при суточном мониторинговании АД в плечевой артерии и аорте (BPlab Vasotens) на фоне инфузии серелаксина

Параметр	Интервал времени по отношению к инфузии серелаксина					
	3 ч до инфузии	0–12 ч	12–24 ч	24–36 ч	36–48 ч	48–72 ч
В плечевой артерии: САД, мм рт.ст. Среднее АД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст. ПАД, мм рт.ст.	127	110	95	102	108	103
	104	86	73	78	80	75
	90	73	63	69	68	63
	37	37	32	33	40	41
ЧСС, в мин	101	95	83	81	80	82
СРПВ, м/с	20	19	20	17	20	17
Центральное САД, мм рт.ст.	115	97	85	92	97	92
Индекс аугментации, %	-7	-7	-12	-10	-3	-3
Амплификация пульсового давления, %	162	161	153	153	151	150

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

Table 4. Organoprotective effects of serelaxin

Таблица 4. Органопротективные эффекты серелаксина

Параметр	При поступлении	Инфузия серелаксина				17 день
		0 ч	24 ч	48 ч	72 ч	
Сердце						
ФВ ЛЖ, %	-	18	-	22	-	24
Продольная деформация ЛЖ, %	-	-3,6	-	-5,5	-	-5,4
УО ЛЖ, мл	-	39	-	42	-	51
Печень						
Общий билирубин, мкмоль/л	30,2	28	-	-	-	21
Прямой билирубин, мкмоль/л	-	13	11	-	8	5
АЛТ, Ед/л	148	203	182	152	119	40
АСТ, Ед/л	171	144	111	67	55	25
ЛДГ, Ед/л	-	412	299	-	262	249
ЩФ, Ед/л	-	88	-	-	81	98
ГГТ, Ед/л	-	116	-	-	113	72
Почки						
Мочевина, ммоль/л	9,8	10,6	8,8	7,2	7,6	6,4
Креатинин, мкмоль/л	104	97	79	64	79	91
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70	76	97	106	97	82
Диурез, мл/сут	1100	1600	5500	4200	3800	4000

ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

нию со стандартной терапией, улучшением структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по данным стандартной и спекл-трекинг ЭХО-КГ, быстрым регрессом маркеров нарушения функции печени в сочетании с отсутствием отрицательного влияния на функцию почек.

Обсуждение

Полученные данные об эффектах серелаксина объясняются его уникальным механизмом действия. В экспериментах было показано, что прямые сосудистые

эффекты релаксина связаны с синтезом оксида азота, простаноидов и эндотелиального фактора гиперполяризации. Они характеризуются как прямой кратко- и долгосрочной вазодилатацией, так и снижением сосудистого ответа на действие вазоконстрикторных стимулов [1]. Установлено регион-зависимое распределение специфических рецепторов релаксина RXFP1 во многих артериях и венах с преимущественной локализацией в эндотелии или на гладкомышечных клетках артерий [6]. В экспериментах релаксин не влиял на тонус бедренных, мелких церебральных и легочных артерий, од-

нако способствовал пролонгированной эндотелий-зависимой релаксации аорты и брыжеечных артерий и снижал миогенную активность почечных артерий даже после прекращения инфузии в отсутствие циркулирующего гормона в крови [10].

Серелаксин увеличивает почечный плазматок за счет стимуляции специфических почечных рецепторов, ослабляет вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II, способствует натриурезу и экскреции Кр и мочевины [11]. В наблюдательном исследовании у 11 здоровых добровольцев 4-час инфузия серелаксина сопровождалась повышением почечного плазматока на 43% без влияния на СКФ и среднее АД [12]. Также получены данные об антифибротическом эффекте серелаксина в почках за счет тесных взаимосвязей с рецепторами ангиотензина II 2 типа [13]. В плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы RELAX-Repeat [14] у 320 пациентов со стабильной хронической СН, получавших трехкратную инфузию препарата, в группе серелаксина после каждого 48-часового введения отмечалось достоверно более выраженное снижение плазменного уровня цистатина С и увеличение СКФ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У пациента К., несмотря на существенное увеличение суточного диуреза, терапия серелаксином не ассоциировалась с ухудшением функции почек, а напротив, наблюдалось снижение уровня СКр, мочевины, регресс протеинурии, цилиндрурии.

Гепатопротекторные свойства серелаксина показаны на экспериментальных моделях по ишемически-реперфузионному повреждению печени у мышей [15], подтверждены у пациентов с ОЧН. В исследовании RELAX-AHF лечение серелаксином сопровождалось более выраженным снижением уровней АСТ и АЛТ по сравнению с плацебо [16]. У пациента К. также отмечалось быстрое снижение уровней печеночных показателей на фоне инфузии препарата.

Известно, что ОЧН приводит к повреждению кардиомиоцитов и их гибели и усугублению дисфункции ЛЖ, определяемому по повышению уровней тропонина Т (который повышается при СН) и нарастанию уровня NT-proBNP, который отражает напряжение стенок желудочков. Положительное влияние серелаксина на сократимость миокарда может быть также связано с антиишемическими свойствами препарата. Введение серелаксина в экспериментальной модели инфаркта миокарда ассоциировалось с повышением уровня

фактора роста фибробластов, играющего центральную роль в ангиогенезе, пролиферацией миоцитов, фибробластов в периинфарктной зоне и усилением коллатерального кровоснабжения в зоне ишемического повреждения [17]. In vitro терапия серелаксином ассоциировалась со снижением маркеров повреждения кардиомиоцитов, в том числе тропонина Т, MB-фракции креатин-фосфокиназы, миоглобина [18, 19]. Аналогичные данные получены при ОЧН в исследовании RELAX-AHF: серелаксин значительно снижал уровни тропонина Т и NT-proBNP по сравнению с плацебо [16]. В недавно опубликованном исследовании у мышей с индуцированной изопротеренолом систолической СН изолированно или в сочетании с генетически обусловленной избыточной экспрессией альдостеронсинтазы продленная инфузия серелаксина в течение 28 дней ассоциировалась с улучшением сократительной способности миокарда, снижением миокардиального фиброза и гиперпродукции провоспалительного фактора-хемоаттрактанта моноцитов-1 [20]. В другом эксперименте показано, что серелаксин модулирует работу ионных каналов в кардиомиоцитах и, возможно, обладает мембранопротективными и антиаритмогенными свойствами [21]. У пациента К. отмечалось существенное снижение уровня NT-proBNP и улучшение глобальной продольной деформации ЛЖ, что не может быть объяснено лишь гемодинамическими эффектами препарата, поскольку ко вторым суткам инфузии не было достигнуто эуволемии. Полученные результаты подкрепляют данные о потенциальных кардиопротективных эффектах серелаксина.

Заключение

Таким образом, в представленной клинической ситуации применение серелаксина у пациента с ишемической кардиомиопатией, тяжелой декомпенсацией СН с сердечно-печеночным синдромом было эффективным и безопасным. Представленное наблюдение демонстрирует положительные эффекты серелаксина как в отношении признаков и симптомов СН, так и в отношении органопротекции.

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. Moin D.S., Bloom M.W., Papadimitriou L., Butler J. Serelaxin for the treatment of heart failure. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2016;14(6):667-75
2. Tietjens J., Teerlink J.R. Serelaxin and acute heart failure *Heart* 2016;102:95-99.
3. Raleigh J.M., Toldo S., Das A., Abbate A., Salloum F. Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(4):353-62.
4. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of ventricular failure management with Serelaxine-recombinant human relaxin-2 (Reasanz, Novartis) *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 2015;8(5):92-94. Russian (Ковалева Г.В., Сутыгина Т.Ю., Королёва Л.Ю., Миронов Н.Н. Клинический случай лечения рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда серелаксином — рекомбинантным препаратом человеческого релаксина-2 (Реасанз, NOVARTIS) *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2015;8(5):92-94.7.
7. Shpagina L.A., Surovenko T.N., Panacheva L.A., Loktin E.M., Kohno V.N., Elizarova N.L., Kotova O.S., Rukavitsina A.A., Rogovskih W.Yu. Experience With the Use of Serelaxin for Acute Right Ventricular Failure Due to Pulmonary Embolism in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Kardiologija* 2016;56(2):68-72. Russian. (Шпагина Л.Д., Суровенко Т.Н., Паначева Л.А., Локтин Е.М., Кохно В.Н., Елизарьева Н.Л., Котова О.С., Руквицына А.А., Роговских В.Ю. Опыт применения серелаксина для лечения острой правожелудочковой недостаточности при тромбозомболии легочной артерии в условиях остро нарушения мозгового кровообращения *Кардиология*. 2016;56(2):68-72)
8. Zhironov I.V., Nasonova S.N., Tereshchenko S.N., Nikolaeva O.A., Uskach T.M. Clinical case of usage of serelaxin in the patient with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2016;132(4):83-88. Russian (Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н., Николаева О.А., Ускач Т.М. Клинический опыт применения серелаксина у пациента с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности *Российский кардиологический журнал* 2016;132(4):83-88))
9. Shpagina L.A., Panacheva L.A., Loktin E.M., Pospelova T.I., Kotova O.S., Kohno V.N., Rukavitsina A.A. An experience of serelaxin use for acute heart failure in patients with oncohematological diseases *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;14(3):35-38. Russian (Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Локтин Е.М., Поспелова Т.И., Котова О.С., Кохно В.Н., Руквицына А.А. опыт применения серелаксина при острой сердечной недостаточности у больных с онкогематологическими заболеваниями *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(3):35-38)
10. Jelinic M., Leo C.H., Post Uiterweer E.D. et al. Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo serelaxin treatment. *FASEB J.* 2014;28:275-287
11. Danielson L.A., Sherwood O.D., Conrad K.P. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest.* 1999;103(4):525-533
12. Smith M.C., Danielson L.A., Conrad K.P., Davison J.M. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3192-3197
13. Chow B.S. et al. Relaxin requires the angiotensin II type 2 receptor to abrogate renal interstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2014;86:75-85
[Http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp_1](http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp_1)
15. Boehnert M.U., Armbruster F.P., Hilbig H. Relaxin as a protective substance in the preserving solution for liver transplantation: spectrophotometric in vivo imaging of local oxygen supply in an isolated perfused rat liver model. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1160:320-321
16. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. RELAX-AHF Investigators. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:196-206
17. Samuel CS, Cendrawan S, Gao XM, Ming Z, Zhao C, Kiriazis H, Xu Q, Tregear GW, Bathgate RA, Du XJ. Relaxin remodels fibrotic healing following myocardial infarction. *Lab Invest* 2011;91:675-690.
18. Perna AM, Masini E, Nistri S, Briganti V, Chiappini L, Stefano P, Bigazzi M, Pieroni C, Bani Sacchi T, Bani D. Novel drug development opportunity for relaxin in acute myocardial infarction: evidences from a swine model. *FASEB J* 2005;19:1525-1527.
19. Nistri S, Cinci L, Perna AM, Masini E, Mastroianni R, Bani D. Relaxin induces mast cell inhibition and reduces ventricular arrhythmias in a swine model of acute myocardial infarction. *Pharmacol Res* 2008;57:43-48.
20. Billebeau G, Prud'homme M, Sadoune M. et al. Effects of serelaxin on a systolic cardiac dysfunction induced by isoproterenol in mice with increased cardiac aldosterone. *European Journal of Heart Failure* 2016,18(Suppl. 1),8
21. Parikh A, Patel D, Mctiernan CF, et al. Relaxin suppresses atrial fibrillation by reversing fibrosis and myocyte hypertrophy and increasing conduction velocity and sodium current in spontaneously hypertensive rat hearts. *Circ Res* 2013;113:313-321

Поступила: 08.08.2016
Принята в печать: 15.08.2016

КОНТИНУУМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ОТ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ ДО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

О.М. Драпкина*, О.Н. Корнеева

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

Рассматривается проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), являющейся независимым фактором риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП. Детально рассматриваются общие патофизиологические механизмы НАЖБП с ССЗ (инсулинорезистентность и избыточное накопление липидов в печени). У пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и др.) встречаются «новые» факторы риска (увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, повышение уровня С-реактивного белка в крови и др.). Рассматриваются взаимосвязь НАЖБП с атеросклерозом, дислипидемиями, особенностями метаболизма желчных кислот при НАЖБП и возможности воздействия на эти компоненты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):424-429

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>

Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk

O.M. Drapkina*, O.N. Korneeva

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

The problem of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is an independent risk factor for a number of cardiovascular diseases (CVD), is considered. The high prevalence of cardiovascular risk factors is demonstrated in patients with NAFLD in Russian population. Common pathophysiological mechanisms of NAFLD and CVD (insulin resistance and excessive accumulation of lipids in the liver) are discussed. The "new" risk factors (thickening of the pericardial fat, endothelial dysfunction, thickening of the intima-media complex, increase in plasma level of C-reactive protein and others.) are found in patients with NAFLD, along with a greater prevalence of traditional factors of CVD risk (obesity, diabetes, metabolic syndrome and etc.). The relationship of NAFLD with atherosclerosis, dyslipidemia, features of bile acids metabolism in NAFLD and ability to influence these components are also considered.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, risk factors

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):424-429

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Определение и эпидемиология

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствии злоупотребления алкоголем (<40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и 20 граммов – для женщин), использования стеатогенных лекарственных препаратов или наследственных заболеваний [1]. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Распространенность НАЖБП в общей европейской популяции в среднем составляет 20-33%, у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа – 42,6-69% [2, 3]. В Российской Федерации по данным исследования DIREG_L_01903 частота НАЖБП составила 27% в 2007 г. Распространенность НАЖБП в России растет, и в 2015 г. по результатам исследования DIREG-2 она

составила 37% [4]. Прогноз пациентов с НАЖБП неутешителен: при естественном течении НАЖБП среди пациентов с простым стеатозом у 12-40% возникает НАСГ через 8-13 лет. В свою очередь, у 15% больных НАСГ развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность, у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет – гепатоцеллюлярная карцинома [5].

Продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%) [6].

Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС) и ожирением. Более того, НАЖБП позиционируется как одна из обязательных составляющих МС. По данным российского исследования при наличии МС встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% – в виде НАСГ [7]. Пациенты с НАЖБП обращаются первично к кардиологу и эндокринологу по поводу атеросклероза, СД и их осложнений. Объясняется это тем, что НАЖБП – независимый риск-фактор прогрессирования атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений и СД.

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Корнеева Ольга Николаевна – к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени

Плейотропизм НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патологических состояний, которые объединены общими патофизиологическими механизмами: инсулинорезистентностью и избыточным накоплением липидов в печени.

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина (ХС) в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот; повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени; нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Единного хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует – он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена – лептина, адипонектина и др. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток активирует через TLR4-рецепторы иннатный (неспецифический) иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к быстрым темпам прогрессирования фиброза печени: показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов PPAR, а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [8].

Периферическая инсулинорезистентность, т.е. снижение чувствительности периферических тканей (прежде всего, мышц и белой жировой ткани) к инсулину сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатoadреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления. Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведет к избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В усло-

виях повышенного притока СЖК к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов, накоплению высокотоксичного малонового диальдегида и развитию окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, перекисное окисление, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Представленные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени. Риск повреждения печени возрастает у пациентов с синдромом перегрузки железом, при высокой активности лептина и снижении уровня адипонектина.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания

Доказана взаимосвязь НАЖБП и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Своеобразный кардиологический плейотропизм НАЖБП продемонстрирован в научных работах, результаты которых говорят о том, что у пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, СД, МС и др.) встречаются «новые» (или «замещающие») факторы риска, такие как увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок (СРБ), факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой [пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, курение]. По современным представлениям данные факторы риска ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные».

НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска. По данным Nagaguchi M. (2007) риск ССЗ при НАЖБП выше в 4,12 раз в сравнении с лицами без НАЖБП [95% доверительный интервал (ДИ) 1,58-10,75; $p=0,004$], причем у женщин с НАЖБП риск сердечно-сосудистых осложнений выше чем у мужчин – в 7,32 раза против 3,56 раза ($p<0,027$) [9]. У лиц с НАЖБП основной причиной смерти в течение 21 года явились ССЗ [10]. При НАЖБП повышается уровень не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности. Исследования Ratziu (2010) показали, что факт нали-

чия НАСГ повышает общую смертность на 35-85% по сравнению с лицами идентичного возраста и пола из общей популяции [11].

Существует четкая взаимосвязь между АГ и стеатозом печени. По данным López-Suárez A. и соавт. (2011) при наличии НАЖБП в общей популяции чаще выявляется АГ – 49,5% против 38,5% без НАЖБП [относительный риск (ОР)=1,71; 95% ДИ 1,10-2,65; P=0,017]. Также НАЖБП независимо ассоциирована с повышением систолического АД (САД; ОР=2,13; 95% ДИ 1,08-4,20; P=0,029) [12]. Согласно собственным данным у пациентов с НАЖБП и МС определены следующие особенности клинического течения АГ при МС на основании суточного мониторирования АД: систолическая АГ в дневные часы, систолическая АГ в ночные часы, повышение индексов гипертонической нагрузки в дневные и ночные часы по САД и ДАД, дополнительное повышение пульсового АД, нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением САД в ночные часы не только у больных со стеатозом печени и АГ, но и у больных НАЖБП без АГ [13].

Эпикардиальный жир, который служит постоянным депо висцерального жира сердца, связан с инсулинорезистентностью, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и НАЖБП. Толщина эпикардиального жира тесно коррелирует с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, параметрами жесткости сосудов, и является независимым фактором риска ССЗ [14, 15]. Выявлена подобная взаимосвязь эпикардиального жира со стеатозом печени: толщина эпикардиального жира у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем у пациентов с умеренным стеатозом, и составляет $9,7 \pm 0,2$ мм против $8 \pm 0,7$ мм, соответственно ($p < 0,01$) [16]. Согласно собственным данным эпикардиальный жир может служить ранним маркером инсулинорезистентности. При его толщине от 2,7 до 4,5 мм у пациентов отмечается повышение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR [17].

НАЖБП приводит к более тяжелому течению хронической сердечной недостаточности (ХСН). В работе Зятенковой Е.В. (2016) было показано, что у пациентов с ХСН и МС наблюдается более высокая частота НАЖБП (77%) и выраженного фиброза печени (39%) по сравнению с больными ХСН без МС (3% и 11%, соответственно) [18].

При наличии НАЖБП обнаруживаются более значительные изменения миокарда и сосудистой стенки. Продемонстрировано, что у пациентов с ХСН и МС с НАЖБП по сравнению с пациентами ХСН без НАЖБП отмечается более тяжелое течение ХСН. Это проявляется более высоким функциональным классом ХСН по шкале клинического состояния, большей частотой отеков, худшими результатами теста шести-

минутной ходьбы. Выявлено более выраженное ремоделирование сердца у лиц с ХСН при наличии НАЖБП: достоверно большая толщина эпикардиального жира, большее увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большая масса миокарда по сравнению с пациентами ХСН без НАЖБП и МС. Кроме того, в группе пациентов с ХСН и МС значение Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени) составило $73,3 \pm 20,1$, что соответствует высокой вероятности наличия стеатоза. В группе контроля значение FLI составило $27,5 \pm 18,8$, говорящее об отсутствии стеатоза у пациентов с ХСН без МС. Анализ показал наличие корреляций у больных с МС между значением Fatty Liver Index с толщиной эпикардиального жира ($r=0,52$; $p=0,0001$) и показателями ремоделирования миокарда (толщиной задней стенки левого желудочка ($r=0,34$; $p=0,004$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,28$; $p=0,017$), массой миокарда левого желудочка ($r=0,48$; $p=0,0001$) [19]. Напомним, что Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени) служит суррогатным маркером НАЖБП. FLI связан с инсулинорезистентностью, толщиной комплекса интима-медиа, с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) [20]. Высокие значения FLI служат независимым предиктором развития СД [21]. Показано, что высокое значение FLI ассоциируется с высоким риском смертности как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени [22].

Изучаются новые маркеры, способствующие прогрессированию НАЖБП от простого стеатоза до фиброза и цирроза печени. Так, галектин-3 представляет собой химерный белок, имеющий с одной стороны домен, узнающий углеводы (CRD), с другой – дополнительный нелектиновый домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации. Лигандами для галектинов могут быть гликопротеины внеклеточного матрикса, многие рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста) и т.д. Было доказано, что у мышей, дефицитных по гену галектина-3 в биоптате печени наблюдается уменьшение признаков воспаления, повреждения гепатоцитов и фиброза, снижение синтеза и отложения жира в печени, уменьшение окислительного стресса и инсулинорезистентности. У пациентов с МС и НАЖБП отмечается повышенный уровень галектина-3. Обнаружены корреляции между концентрацией галектина-3, с одной стороны, и стеатозом печени и поджелудочной железой, шкалой риска фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), ИБС, ХСН, фракцией фиброза сердца – с другой. Таким образом, галектин-3 может быть фактором прогрессирования фиброза не только в печени, но и в миокарде [23].

Атеросклероз – болезнь печени

Доказано, что для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения в обмене липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. Первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения ХС ЛПНП, снижения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. Повреждение интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ЛПНП, повышением концентрации СРБ, повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота (NO). Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП. НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости. Артериальная жесткость независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП [24]. У больных с НАЖБП нарушаются эластические свойства и податливость аорты. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциированы с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без АГ и СД [25]. В исследовании «Cardio-GOOSE» оценивалась артериальная жесткость на основании измерения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и наличию субклинического атеросклероза по толщине комплекса интима-медиа (КИМ). Не было выявлено различия в толщине КИМ у лиц с НАЖБП и без НАЖБП ($0,77 \pm 0,15$ мм против $0,76 \pm 0,14$ мм). Однако у лиц НАЖБП с МС толщина КИМ выше, чем без МС ($0,85 \pm 0,16$ мм; $p < 0,005$). Отмечена более высокая жесткость сосудистой стенки при наличии НАЖБП, так, СРПВ выше в группе НАЖБП+МС ($8,29 \pm 2,2$ м/с; $p < 0,001$). Распространенность НАЖБП выше в группе с более выраженной сосудистой жесткостью, даже после поправки на наличие МС ($p < 0,05$) [26].

НАЖБП несет в себе повышенный риск атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в большей толщине КИМ и повышенном уровне СРБ. В работе Kim (2009) у пациентов с НАЖБП толщина КИМ на $0,034$ мм больше, чем у лиц без НАЖБП ($p = 0,016$) [27]. У пациентов с НАЖБП чаще встречается бессимптомное атеросклеротическое поражение сонных артерий. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявляются у пациентов с НАЖБП: $57,8$ % против $37,5$ % пациентов без НАЖБП ($p = 0,02$), а риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП выше в $1,85$ раза ($p < 0,001$) [28].

Еще одним объяснением высокой склонности к ССЗ пациентов с ожирением и НАЖБП служит повышенный уровень СРБ. С-реактивный белок – белок острой фазы, продуцируемый именно печенью в ответ на повреждение и воспаление, независимый фактор

риска атеросклероза и ССЗ. Продуцируемые адипоцитами интерлейкин-6 и ФНО α инициируют сосудистое воспаление и запускают синтез СРБ клетками печени. СРБ, в свою очередь, участвует в развитии ИР и прогрессировании атеросклероза. Доказано, что у пациентов с НАСГ отмечается экспрессия мРНК высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ). Более выраженное повышение экспрессии внутрипеченочной мРНК вЧСРБ обнаружено у лиц с НАСГ в сравнении с НАЖБ. Степень фиброза печени коррелирует с уровнем СРБ. Так, при НАСГ вЧСРБ выше у больных с выраженным фиброзом в сравнении с пациентами с умеренным фиброзом после поправки на возраст, пол, СД, индекс массы тела, количество жира, индекс инсулинорезистентности НОМА, ЛПВП, ХС, ТГ, ЛПНП [29].

Дислипидемия при неалкогольной жировой болезни печени

Печень играет важную роль в регуляции липидного обмена: она осуществляет синтез необходимых для метаболизма липидов ферментов, липопротеинов, связывает «гепатотоксичные» свободные жирные кислоты печеночным СЖК-связывающим белком. Свободные жирные кислоты (или неэстерифицированные жирные кислоты) в печени подвергаются эстерификации с образованием триглицеридов, которые затем включаются в состав ЛПОНП или проникают в митохондрии, где они включаются в формирование энергетического потенциала клетки. При НАЖБП печень переполнена СЖК и начинает синтезировать большое количество ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В (АпоВ), запуская развитие атерогенной дислипидемии.

В качестве главных звеньев в патогенезе НАЖБП рассматривают инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена (лептин, адипонектин и др.), оксидативный стресс и воспалительный процесс. «Перегрузка» СЖК в печени и «ожирение» печени является результатом:

1. повышения поступления СЖК в печень после приема пищи;
2. повышения поступления СЖК в печень из жировой ткани вследствие липолиза;
3. снижения скорости бета-окисления СЖК в гепатоцитах;
4. избыточного синтеза СЖК;
5. избыточного синтеза липидов *de novo* в печени;
6. нарушения секреции ЛПОНП из гепатоцитов при нарушении синтеза апопротеинов С, Е и В100.

Атерогенная дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровня ЛПОНП и триглицеридов, снижением ЛПВП, снижением АпоА1, повышением АпоВ100, повышением мелких плотных ЛПНП, высоким уровнем СЖК плазмы. Выявлено, что наименьший

размер частиц ЛПНП отмечается при наличии НАЖБП. Реализуется это следующим образом: при «нахождении» печени в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии усиливается синтез ТГ и возрастает секреция ЛПОНП; происходят изменения активности ЛП-липазы, влекущие за собой замедление катаболизма ЛПОНП и липидов хиломикрон; повышается активность печеночной липазы, ускоряется гидролиз обогащенных ТГ, ЛПВП и ЛПНП, образуются модифицированные – мелкие плотные окисленные – ЛПНП, и параллельно снижается уровень ХС ЛПВП. Повышенный синтез ХС при НАЖБП возникает в связи с возрастающей активностью ГМГКоА-редуктазы, а также и с уменьшением количества ЛПНП-рецепторов [30].

Метаболизм желчных кислот и стеатоз печени

В последнее время особое внимание в патогенезе дислипидемии при НАЖБП уделяется метаболизму желчных кислот. При НАЖБП накопление липидов в печени связано с уменьшением выведения ХС с желчью из-за дефектов печеночных ферментов, регулирующих метаболизм ХС и желчных кислот. Речь идет о холестерол 7 α -гидроксилазе (СYP7A1), влияющей на скорость синтеза желчных кислот, и о митохондриальной стерол-27-гидроксилазе (СYP27A1). Первый фермент приводит к образованию двух первичных желчных кислот – холевой кислоты (ХК) и хенодезоксихолево́й кислоты (ХДХК). Митохондриальный энзим СYP27A1 катализирует окисление боковой цепи стерола, что ведет к отщеплению в пероксисомах 3-карбонильного остатка и образованию С24 желчных кислот. Альтернативный (кислотный) путь синтеза желчных кислот инициируется энзимом СYP27A, который непосредственно гидроксилирует ХС. Далее гидроксилированный ХС превращается в печени в желчные кислоты. Существуют два минорных пути гидроксилирования ХС – зависимый от 25-гидроксилазы в макрофагах и зависимый от 24-гидроксилазы в головном мозге. Конъюгированные с глицином желчные кислоты становятся доступными для секреции в желчь. Такой механизм способствует выведению ХС из печени в составе желчи. При дефектах ферментов СYP7A1 и СYP27A1 ХС не превращается в желчные кислоты, а накапливается в печени, что способствует стеатозу. Также рассматривается патология ядерного фарнезоидного X рецептора (FXR) при стеатозе печени. Как известно, активируемый желчными кислотами FXR занимает центральное место в регуляции синтеза, экскреции и транспорта ЖК. Гидрофобные желчные кислоты, например, хенодезоксихолево́я кислота (ХДХК) выступают как эффективные лиганды FXR. Этим качеством не обладают гидрофильные желчные кислоты, такие как мурихолевые и урсодезоксихолево́я кислота (УДХК). Активируемый желчными

кислотами FXR индуцирует синтез SHP (short heterodimer partner; короткий гетеродимерный белок), что, в конечном счете, приводит к ингибированию транскрипции гена СYP7A1. Второй механизм торможения синтеза желчных кислот включает индукцию с помощью FXR гена FGF15/19 (fibroblast growth factor; фактор роста фибробластов) [31]. В итоге замедляется синтез желчных кислот из ХС. Данные механизмы могут служить обоснованием антихолестатического и гипохолестеринового эффектов препаратов, которые через FXR влияют на СYP7A1, вызывая выведение ХС из печени в составе желчных кислот. Применение препаратов УДХК (Урсосан) при НАЖБП может быть выгодно в связи с воздействием на множество патогенетических механизмов: УДХК увеличивает образование и выделение желчи в кишечник, снижает всасывание желчных кислот в кишечнике, уменьшая их концентрацию в гепатоцитах, а, следовательно, и уменьшая накопление липидов в печени. Увеличение концентрации желчных кислот в кишечнике усиливает их воздействие на эндогенные рецепторы FXR и TGR5 (мембранный G-белок ассоциированный рецептор желчных кислот), в результате чего усиливается их регуляторное влияние на процессы воспаления фиброгенеза, метаболизма углеводов, липидов, желчных кислот. В результате можно ожидать снижение инсулинорезистентности, нормализации обмена холестерина, снижение прогрессирования атеросклероза, предотвращение развития фиброза и цирроза печени. В клинической практике пациентам с дислипидемией и НАЖБП назначают комбинированную терапию с применением статинов и УДХК в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Подобная терапия способна одновременно достигнуть целевых значений липидов крови и уменьшить выраженность стеатогепатита [32]. В 2013 г. было проведено исследование РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолево́й кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеванием печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан».

Целью данного проекта стала оценка возможности УДХК предупреждать нарушения функции печени у больных с ССЗ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов. В данной работе было показано, что гиполипидемическая терапия статинами в комбинации с УДХК (Урсосаном) у пациентов с заболеваниями печени и ЖВП эффективна и безопасна, и приводит к большему снижению общего ХС и ХС ЛПНП [33].

Заключение

Таким образом, растущее число пациентов с ожирением и НАЖБП, широкий диапазон патофизиологических механизмов, связывающих стеатоз печени и

сердечно-сосудистый риск, обуславливает высокий интерес к данной проблеме. Новые данные о ядерных рецепторах, метаболизме желчных кислот позволяют раскрыть механизмы действия широко применяемых препаратов УДЖК и открыть для них новую терапевтическую нишу.

References / Литература

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
2. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
3. Korneeva ON, Drapkina OM, Bueverov SA, Ivashkin VT. Nonalcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii i Gepatologii* 2005; 4: 21-4. In Russian (Корнеева О.Н. Драпкина О.М. Буеверов А.О. Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинические Перспективы Гастроэнтерологии и Гепатологии 2005; 4: 21-4).
4. Ivashkin VT, Drapkina OM, Maiev IV, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 trial. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2015; 6: 31-41. In Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2015; 6: 31-41).
5. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl. 1): 104-12.
6. Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (the results of an open, multicentre prospective study observation DIREG 01903 trial). *The Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2014; 24 (4): 32-8. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903). Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2014; 24(4): 32-8.
7. Korneeva ON, Drapkina OM. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome syndrome. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2007; 17: 63-5. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2007; 17: 63-5).
8. Ivashkin VT, ed. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Moscow: ROPIP; 2015. In Russian (Ивашкин В.Т., ред. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. М.: РОПИП; 2015).
9. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in women. How big is the influence of gender? *Serdtshe* 2011; 10 (4): 224-8. In Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? Сердце 2011; 10(4): 224-8).
10. Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M. B., et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009; 44(10): 1236-43.
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53:372-384
12. López-Suárez A, Guerrero JM, Elvira-González J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(11):1011-7.
13. Drapkina OM. Features of the course and treatment of hypertension in elderly patients with metabolic syndrome. *Farmateka* 2010; 8: 39-44. In Russian (Драпкина О.М. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом. Фарматека 2010; 8: 39-44).
14. Bachar GN et al. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 15;110:534-8. 2012.
15. Natale F, Tedesco MA. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:549-55.
16. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity* 2014;22(2):332-6.
17. Drapkina OM., Korneeva ON, Ivashkin VT. A method of diagnosing insulin resistance: Patent 2553943 Russian Federation; published on 06.20.2015. *Bulletin* 2015; 17. In Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Способ диагностики инсулинорезистентности: патент 2553943 Российской Федерации; опубликовано 20.06.2015. Бюллетень 2015;17).

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией PRO.MED.CS Praha a.s., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in the publication of the article was provided by PRO.MED.CS Praha a.s., that it did not affect own opinion of the authors.

18. Zyatenkova E.V., Drapkina O. M., Ivashkin V. Characteristics of vessels wall, myocardium and epicardial fat in patients with heart failure with preserved ejection fraction with and without metabolic syndrome. *Endosc Ultrasound* 2014;3(Suppl 1):S1-2.
19. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Evaluation remodeling of the cardiovascular system and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Ter Arkhiv* 2016; 88 (2): 64-70. In Russian (Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Терапевтический Архив 2016; 88(2): 64-70).
20. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49: 1537-44.
21. Balkau B, Lange C, Vol S, et al. Nineyear incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 56.
22. Calori G, Lattuada G, Ragoona F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011; 54: 145-52.
23. Drapkina OM, Deeva TA Ivashkin VT. Assessment of degree of endothelial function and apoptosis in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Ter Arkhiv* 2015; 87 (5): 76-83. In Russian (Драпкина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический Архив 2015; 87(5): 76-83).
24. Lee YJ, Shim JY, Moon BS, et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:196-203.
25. Kim BJ, Kim NH, Kim BS, Kang JH. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals. *Cardiology* 2012;123:54-61.
26. Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens* 2010;28(8):1699-707.
27. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009;204(2):521-525.
28. Ramilli S., Pretolani S., Muscari A., et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(38): 4770-4.
29. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007;42:573-82.
30. Drapkina OM, Bueverova EL, Ivashkin VT. Atherogenic dyslipidemia and liver. Atherosclerosis i Dislipidemii 2010; 1: 25-31. In Russian (Драпкина О. М. Буеверова Е. Л. Ивашкин В. Т. Атерогенная дислипидемия и печень. Атеросклероз и Дислипидемия 2010; 1: 25-31).
31. Ivashkin VT. Nuclear receptors and liver disease. Part 2-1. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2010; 4: 7-15. In Russian (Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 2-я. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2010; 4: 7-15).
32. Korneeva ON, Drapkina OM. How to avoid the appointment of statin hepatotoxicity in patients with obesity and related liver disease? Focus on a combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11 (6): 81-4. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(6): 81-4).
33. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(2):147-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др., рабочая группа исследования РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС)». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10 (2): 147-52).

Поступила: 11.08.2016
Принята в печать: 15.08.2016

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПОСЕЩЕНИЮ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, КАЧЕСТВО ТЕРАПИИ И БЛИЖАЙШИЕ ИСХОДЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: ИССЛЕДОВАНИЕ В РАМКАХ РЕГИСТРА ЛИС-3

Ю.В. Семенова^{1*}, Н.П. Кутишенко¹, А.В. Загребельный¹, А.В. Деев¹, М.Л. Гинзбург², С.Ю. Марцевич¹

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

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

Цель. Оценить влияние приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) на ближайшие исходы острого коронарного синдрома (ОКС).
Материал и методы. Больные (n=320), госпитализированные с диагнозом ОКС, разделены на 3 группы в зависимости от посещаемости ЛПУ до развития ОКС: А – приверженные к посещению ЛПУ (n=139); Б – частично приверженные к посещению ЛПУ (n=103); В – не приверженные к посещению ЛПУ (n=78). Проанализированы непосредственные исходы ОКС и их связь с приверженностью к посещению ЛПУ. В качестве конечной точки выбрано развитие инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии как исхода ОКС.

Результаты. Для подавляющего большинства пациентов исходом ОКС стал инфаркт миокарда. Частота развития инфаркта миокарда оказалась приблизительно одинаковой в 3 группах приверженности к посещению ЛПУ (p=0,158). Не было обнаружено влияния приверженности пациентов к посещению ЛПУ на ближайшие исходы ОКС (OR=0,602, p=0,123). Наличие в анамнезе диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС) и ранее перенесенного инфаркта миокарда не изменило эту закономерность. В связи с отсутствием достоверного влияния приверженности пациентов к посещению ЛПУ на ближайшие исходы ОКС было решено оценить влияние качества догоспитальной терапии на ближайшие исходы ОКС вне зависимости от приверженности к посещению ЛПУ. Качество терапии было невысокое, но пациенты, для которых исходом ОКС стала нестабильная стенокардия, лечились достоверно лучше, чем пациенты, для которых исходом ОКС стал инфаркт миокарда. Прием до развития ОКС антиагрегантов, бета-адреноблокаторов (β-АБ) и нитратов пролонгированного действия достоверно снижал риск развития инфаркта миокарда как исхода ОКС.

Заключение. Приверженность пациентов к посещению ЛПУ изолированно не повлияла на развитие инфаркта миокарда как исхода ОКС, даже с учетом наличия в анамнезе ИБС и ранее перенесенного инфаркта миокарда. Качество догоспитальной терапии пациентов с нестабильной стенокардией выше, чем пациентов с развившимся инфарктом миокарда. Особенно это касается препаратов с доказанным действием на исходы заболевания. Прием до развития ОКС антиагрегантов, β-АБ, нитратов пролонгированного действия снижает риск развития инфаркта миокарда как исхода ОКС.

Ключевые слова: приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество догоспитальной терапии, ближайшие исходы острого коронарного синдрома.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):430-434

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434>

Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry

Yu.V. Semenova^{1*}, N.P. Kutishenko¹, A.V. Zagebelnyy¹, A.D. Deev¹, M.L. Ginzburg², S.Yu. Martsevich¹

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

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

Aim. To assess the influence of patients' adherence to attendance at outpatient clinics (OPC) on direct outcome of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Patients (n=320) hospitalized with ACS were divided into 3 groups depending on their attendance at OPC before ACS: group A - committed to attending OPC (n=139); group B - partially committed to attending OPC (n=103); group C - non-committed to attending OPC (n=78). Direct outcome of ACS and its connection to attendance at OPC was analyzed. The primary end point of the study was the development of myocardial infarction or unstable angina as direct outcome of ACS.

Results. The majority of patients had myocardial infarction as direct outcome of ACS. Development of myocardial infarction was about the same in 3 groups of attendance at OPC (p=0,158). Influence of patients' adherence to attendance at OPC on direct outcome of ACS was not found (RR=0,602, p=0,123). History of ischemic heart disease and myocardial infarction didn't change this predicted pattern. In the absence of significant influence of patients' adherence to attendance at OPC on the direct ACS outcome, it was decided to evaluate the effect of pre-hospital care quality on direct outcome of ACS, regardless of patients' adherence to attendance at OPC. Quality of pre-hospital therapy was low, but therapy of patients with unstable angina as an outcome of ACS was significantly better than therapy of patients with myocardial infarction as an outcome of ACS. Taking antiplatelet agents, beta-blockers and long-acting nitrates before ACS development significantly reduced the risk of myocardial infarction as an outcome of the ACS.

Conclusion. Patients' adherence to attendance at OPC didn't influence direct outcome of ACS by itself, even considering the history of ischemic heart disease and myocardial infarction. Quality of pre-hospital therapy of patients with unstable angina as an outcome of ACS was significantly better than therapy of patients with myocardial infarction as an outcome of ACS. This is especially true in terms of drugs with proven effects on disease outcome. Taking antiplatelet agents, beta-blockers and long-acting nitrates before ACS development significantly reduces the risk of myocardial infarction as an outcome of the ACS.

Keywords: adherence to attendance at outpatient clinics, quality of prehospital therapy, direct outcome of acute coronary syndrome.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):430-434

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434>

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

Сведения об авторах:

Семенова Юлия Викторовна – аспирант ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.м.н., зав. лабораторией биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

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

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

Каждый шестой мужчина и каждая седьмая женщина в Европе умирают от инфаркта миокарда или его осложнений [1].

Тема прогнозирования исходов острого коронарного синдрома (ОКС) в госпитальном и отдаленном периодах не теряет своей актуальности [2]. В разных оценочных шкалах в качестве прогностических факторов использовались анамнестические, клинико-лабораторные и электрокардиографические признаки в первые часы после референсного события [2]. Доказано, что на непосредственный исход ОКС также влияют естественные механизмы кардиопротекции [3–6], скорость оказания медицинской помощи и выбор оптимального метода лечения с учетом длительности болевого синдрома [1, 7]. Также на исходы ОКС влияет терапия, которую больной получал до развития ОКС (догоспитальная терапия) [8, 9].

Качество терапии пациентов может зависеть от уровня выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приверженности врачей современным клиническим рекомендациям, а также пациентов к назначенному лечению [10]. Последняя, в свою очередь, включает в себя приверженность больных к приему медикаментозной терапии и их приверженность к посещению врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [11].

Госпитальный регистр больных с острым инфарктом миокарда ЛИС продемонстрировал низкую частоту назначения современных лекарственных средств, способных предупредить развитие заболевания и снизить риск его осложнений, а также влияние приема отдельных групп лекарственных препаратов на непосредственные и отдаленные исходы инфаркта миокарда [8, 9].

Новый госпитальный регистр ЛИС-3 является продолжением регистра ЛИС, в рамках которого проводится изучение приверженности пациентов к посещению ЛПУ до развития у них ОКС, и ее влияние на исходы заболевания.

В предыдущей работе нами было выявлено, что приверженность пациентов к посещению ЛПУ зависит от многих факторов, и что качество терапии пациентов до развития у них ОКС достоверно различается между пациентами разных групп приверженности к посещению ЛПУ [12].

Цель настоящего исследования: изучить, влияет ли приверженность пациентов к посещению ЛПУ на ближайшие исходы ОКС.

Материал и методы

Дизайн исследования был подробно описан ранее [12].

Кратко отметим, что из 397 пациентов, госпитализированных в Люберецкую районную больницу №2 с 01.11.2013 по 31.07.2015 г.г. с направительным ди-

агнозом ОКС, 77 человек (19,4%) умерли за время нахождения в стационаре. Эти пациенты не были включены в анализ приверженности к посещению ЛПУ, так как подробный сбор их анамнеза (анамнез заболевания, информация о принимаемых лекарственных препаратах, анамнез жизни, данные о посещаемости ЛПУ и социальные факторы) был затруднен ввиду тяжести их состояния на момент госпитализации.

При выписке из стационара пациенты (n=320) отвечали на вопросы «Карты больного, включенного в регистр ОКС», разработанной в ГНИЦ ПМ. По результатам ответов пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени приверженности к посещению ЛПУ на догоспитальном этапе: группа А – пациенты, приверженные к посещению ЛПУ (n=139); группа Б – частично приверженные к посещению ЛПУ (n=103); группа В – не приверженные к посещению врачей ЛПУ (n=78). В предыдущей работе были выявлены определенные различия между пациентами разных групп приверженности к посещению ЛПУ [12].

В данной работе для пациентов (n=320) были проанализированы непосредственные исходы ОКС и их связь с приверженностью к посещению ЛПУ. В качестве конечной точки было выбрано развитие инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии как исхода ОКС.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Для качественных показателей, представленных в ранговой шкале, определялась частота выявления показателя (%). Различия между рассматриваемыми группами оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на непосредственные исходы ОКС использовался регрессионный анализ (логистическая регрессия) с определением относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с корректировкой на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных). Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Частота развития инфаркта миокарда оказалось приблизительно одинаковой в трех группах приверженности к посещению ЛПУ ($p=0,158$) (табл. 1), причем для подавляющего большинства пациентов в каждой группе исходом ОКС стал инфаркт миокарда. При использовании логистической регрессии с введением поправки на пол и возраст не было обнаружено влияния приверженности пациентов к посещению ЛПУ на ближайшие исходы ОКС [отношение рисков (ОР)=0,602; $p=0,123$] (табл. 1).

Приверженность к посещению ЛПУ не повлияла на развитие инфаркта миокарда как ближайшего исхода ОКС как для больных с ишемической болезнью серд-

Table 1. Effect of adherence of patients to visit health care facilities on the outcome of acute coronary syndrome in myocardial infarction

Таблица 1. Влияние приверженности пациентов к посещению ЛПУ на развитие инфаркта миокарда как непосредственного исхода ОКС

Факторы	Группа А (n=139)	Группа Б (n=103)	Группа В (n=78)	р ^а	ОР ^б	ДИ	р
Развитие инфаркта миокарда как окончательного исхода ОКС, n (%)	111 (79,9)	93 (90,3)	64 (82,1)	0,158	0,602	0,316-1,147	0,123

^а Значимость различий между группами определена с помощью исследований χ^2 Пирсона
^б Использованный статистический метод – логистическая регрессия с учетом пола и возраста: группа А сравнивалась с объединенной группой Б+В
ОКС – острый коронарный синдром; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Table 2. Differences in the quality of pre-hospital pharmacotherapy in patients with different outcomes of ACS (only sustained release drugs)

Таблица 2. Различия в качестве догоспитальной терапии между пациентами с разными исходами ОКС (только препараты пролонгированного действия)

Группа препаратов	Нестабильная стенокардия (n=52)	Инфаркт миокарда (n=268)	р ^а
Антиагреганты, n (%)	22 (42,3)	53 (19,8)	0,0001
β -АБ, n (%)	19 (36,5)	62 (23,1)	0,042
иАПФ/АРА II, n (%)	24 (46,2)	99 (36,9)	0,211
Статины, n (%)	6 (11,5)	12 (4,5)	0,043
Антикоагулянты, n (%)	0 (0)	2 (0,7)	0,532
Блокаторы Ca ²⁺ каналов, n (%)	4 (7,7)	13 (4,9)	0,403
Антиаритмические препараты, n (%)	2 (3,8)	1 (0,4)	0,017
Диуретики, n (%)	4 (7,7)	23 (8,6)	0,833
K ⁺ -сберегающие диуретики, n (%)	2 (3,8)	3 (1,1)	0,147
Нитропрепараты, n (%)	7 (13,5)	7 (2,6)	0,0001

^а Значимость различий между группами определена с помощью исследований χ^2 Пирсона
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; β -АБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
ОКС – острый коронарный синдром

ца (ИБС) в анамнезе [ОР=0,647; доверительный интервал (ДИ) 0,257–1,631; р=0,356], так и для больных без ИБС в анамнезе (ОР=1,197; ДИ 0,381–3,761; р=0,758).

Наличие инфаркта миокарда в анамнезе также не сказалось на влиянии приверженности к посещению ЛПУ на развитие инфаркта миокарда как ближайшего исхода ОКС (для пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе: ОР=0,724; ДИ 0,342–1,534; р=0,399; для пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе: ОР=0,144; ДИ 0,016–1,310; р=0,085).

В связи с тем, что данный анализ показал отрицательный результат (отсутствие достоверного влияния приверженности пациентов к посещению ЛПУ на ближайшие исходы ОКС, даже с учетом наличия в анамнезе ИБС и ранее перенесенного инфаркта миокарда), было решено оценить влияние качества догоспитальной терапии на ближайшие исходы ОКС вне зависимости от приверженности к посещению ЛПУ, так как в предыдущей работе было показано, что по мере роста приверженности пациентов к посещению ЛПУ до определенной степени улучшается и качество догоспитальной терапии [12].

Данные о терапии, получаемой пациентами до развития у них ОКС, представлены в табл. 2. Видно, что качество терапии было невысокое, но пациенты, для которых исходом ОКС стала нестабильная стенокардия, лечились достоверно лучше, чем пациенты, для которых исходом ОКС стал инфаркт миокарда.

Рис. 1 демонстрирует влияние разных групп препаратов на развитие инфаркта миокарда как ближайшего исхода ОКС. Прием до развития ОКС антиагрегантов, бета-адреноблокаторов (β -АБ) и нитратов пролонгированного действия достоверно снижал риск развития инфаркта миокарда как исхода ОКС.

Обсуждение

Тема приверженности больных к лечению является очень актуальной в последние годы. Особенно активно изучается приверженность пациентов к медикаментозной терапии [13], в том числе был проведен ряд исследований, анализирующих влияние приверженности пациентов к приему препаратов на течение и исходы ССЗ [14–17]. При изучении влияния приверженности пациентов к посещению ЛПУ на исходы ССЗ чаще всего анализировалось посещение курсов кар-

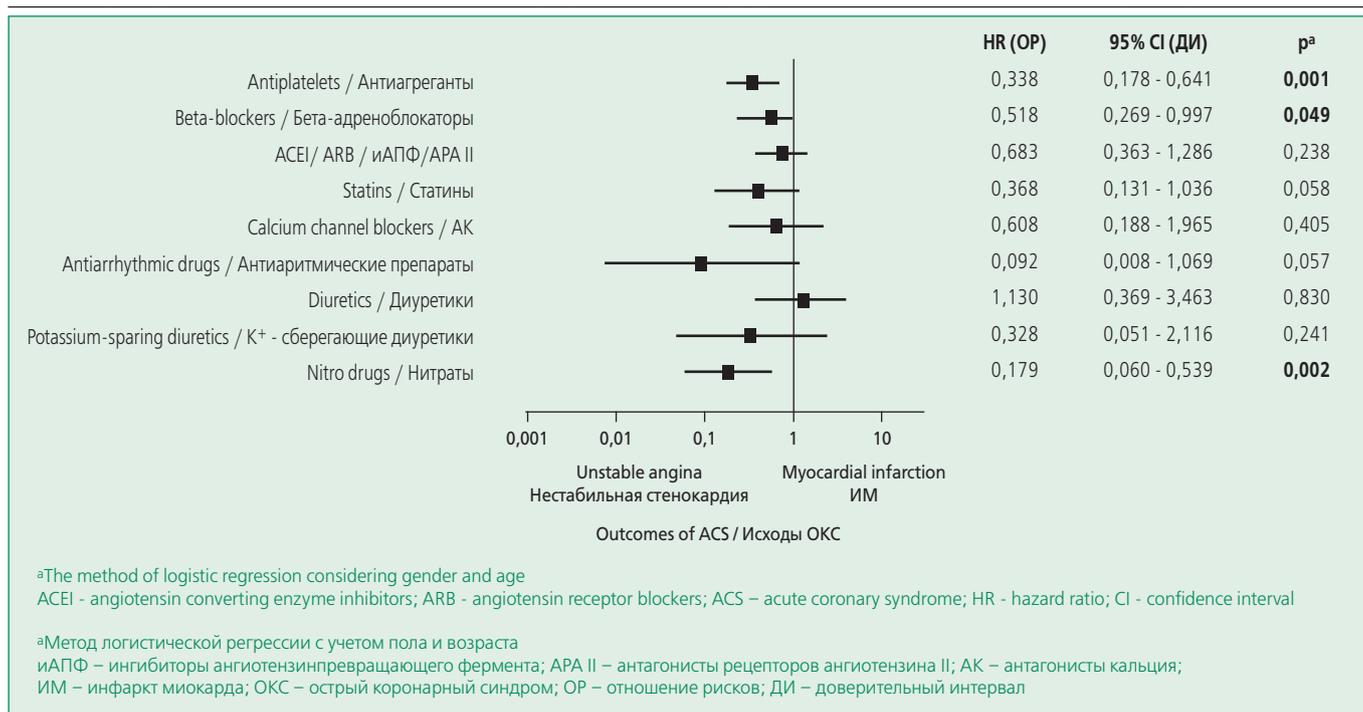


Figure 1. Effect of medication groups on the outcome of acute coronary syndrome in myocardial infarction
 Рисунок 1. Влияние приема отдельных групп лекарственных препаратов на развитие инфаркта миокарда как непосредственного исхода ОКС

диореабилитации, продемонстрировавшее снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, уровня общего холестерина, триглицеридов и систолического артериального давления [11, 18].

Большинство исследований по оценке приверженности пациентов к лечению проводилось проспективно на пациентах со стабильным течением ССЗ или уже после развившегося у них события [11]. Недостаточно внимания было уделено теме ретроспективной оценки приверженности пациентов к лечению до развития у них ОКС.

В предыдущей работе нами проводилось сравнение догоспитальной терапии между пациентами разных групп приверженности к посещению ЛПУ. Было выявлено, что качество терапии пациентов до развития ОКС достаточно низкое, несмотря на наличие у многих пациентов диагностированных ССЗ до развития референсного ОКС. Тем не менее, было отмечено, что качество догоспитальной терапии достоверно улучшается по мере роста приверженности пациентов к посещению ЛПУ [12].

Настоящее исследование показывает, что приверженность к посещению ЛПУ изолированно не влияет на ближайшие исходы ОКС, даже с учетом наличия в анамнезе диагностированной ИБС, в том числе инфаркта миокарда.

Однако было выявлено различие в приеме отдельных групп лекарственных препаратов до развития ОКС между пациентами с развившимся инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Особенно

это касается препаратов с доказанным действием на исходы заболевания, которые пациенты, как правило, принимают именно по рекомендации врача, а не самостоятельно для улучшения самочувствия (антиагреганты, β-АБ, статины, антиаритмические препараты).

Было продемонстрировано, что прием антиагрегантов, β-АБ, нитратов пролонгированного действия достоверно снижает риск развития инфаркта миокарда как ближайшего исхода ОКС.

Частота приема статинов до развития ОКС была крайне низкой: 11,5% для пациентов с нестабильной стенокардией и 4,5% – для пациентов с инфарктом миокарда, с чем можно связать отсутствие значимого влияния статинов на ближайший исход ОКС (ОР=0,368; p=0,058). Наиболее часто принимаемой пациентами на догоспитальном этапе группой препаратов оказались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), которые, по всей видимости, большинство пациентов использовали в качестве препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии. Отсутствие влияния этих препаратов на ближайший исход ОКС можно связать с тем, что многие пациенты принимали антигипертензивные препараты, в том числе и иАПФ/АРА II нерегулярно [12].

Влияние качества догоспитальной терапии на непосредственные исходы ОКС было также оценено ранее в исследовании ЛИС, но в контексте ее влияния на

смертность в стационаре. Так же, как и в нашем исследовании, иАПФ были самой часто принимаемой группой препаратов, а статины – наиболее редко принимаемой. Достоверное влияние на снижение риска ранней смерти от ОКС показали β -АБ и иАПФ [8].

В настоящем исследовании оценить уровень приверженности к посещению ЛПУ и качество терапии для умерших пациентов не удалось ввиду отсутствия анамнестических данных для большинства умерших в стационаре больных, т.к. большое количество этих пациентов поступили в стационар в крайне тяжелом состоянии и не могли ответить на вопросы Карты больного. В связи с этим оценка непосредственных исходов ОКС в данном исследовании проводилась только для выживших на госпитальном этапе пациентов ОКС, для которых оценивалось развитие инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии как ближайших исходов ОКС.

Таким образом, можно сделать вывод, что хотя качество лечения улучшается по мере роста приверженности пациентов к посещению ЛПУ, оно в целом остается невысоким, поэтому приверженность к посещению ЛПУ как таковая не влияет на ближайшие исходы ОКС, а влияет через качество терапии, которую пациенты получали до развития у них референтного ОКС.

References / Литература

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
2. Lozhkina NG, Maksimov VN, Kuzimov AD, et al. Prediction of outcome of acute coronary syndrome. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya* 2013; (4): 44. In Russian (Ложкина НГ, Максимов ВН, Кузимов АД, и др. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома. *Современные Проблемы Науки и Образования* 2013; (4): 44).
3. Yellon DM, Baxter GF, Marber MS. Angina reassessed: pain or protector? *Lancet* (London, England) 1996;347(9009):1159-62.
4. Karpova ES, Kotelnikova EV, Lyamina NP. Ischemic preconditioning and its cardio protective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programs for patients with coronary heart disease. *Russ J Cardiol* 2012, 4 (96): 104-8. In Russian (Карпова ЭС, Котельникова ЕВ, Лямина НП. Ишемическое preconditioning и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Российский Кардиологический Журнал* 2012;4(96):104-8).
5. Verin VV, Selutin SM, Kachalov SN. Collateral circulation in coronary atherosclerosis. *Dal'nevostochny Meditsinskiy Zhurnal* 2011;(2):121-6. In Russian (Верин ВВ, Селютин СМ, Качалов СН. Коллатеральный коронарный кровоток при атеросклерозе венечных артерий. *Дальневосточный Медицинский Журнал* 2011;(2):121-6).
6. Kalinskaya AI, Urazovskaya IL, Vasilieva EU, Shpektor AV. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *Kreativnaya Kardiologiya* 2012;(1):19-25. In Russian (Калинская АИ, Уразовская ИЛ, Васильева ЕЮ, Шпектор АВ. Спонтанный тромболитиз у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная Кардиология* 2012;(1):19-25).
7. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015;37(3):267-315.
8. Marcevic SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8(5): 681-4. In Russian (Марцевич СЮ, Гинзбург МЛ, Кутишенко НП и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(5):681-4).
9. Marcevic SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 2. Influence of previous drug treatment on long-term life prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012;8(5):738-45. In Russian (Марцевич СЮ, Гинзбург МЛ, Кутишенко НП и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарст-

Заключение

Для подавляющего большинства пациентов исходом ОКС стал инфаркт миокарда. Приверженность пациентов к посещению ЛПУ изолированно не повлияла на развитие инфаркта миокарда как исхода ОКС. Наличие в анамнезе диагностированной ИБС и ранее перенесенного инфаркта миокарда не изменило эту закономерность.

Качество догоспитальной терапии пациентов с нестабильной стенокардией выше, чем пациентов с развившимся инфарктом миокарда. Особенно это касается препаратов с доказанным действием на исходы заболевания. Прием до развития ОКС антиагрегантов, β -АБ, нитратов пролонгированного действия снижает риск развития инфаркта миокарда как исхода ОКС.

Возможно, что при отсутствии непосредственного влияния приверженности пациентов к посещению ЛПУ на исходы ОКС, она может влиять на них опосредованно через качество догоспитальной терапии.

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.

венной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(5):738-45).

10. Marcevic SY, Kutishenko NP, Tolpygina SN, Lukina JV. National Guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011;7(5):1-72. In Russian (Марцевич СЮ, Кутишенко НП, Толпыгина СН, Лукина ЮВ. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;7(5):1-72).
11. Semenova YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Analysis of the problem of low adherence of patients to attendance at outpatient clinics and cardiorehabilitation programs according to the data from published studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(6): 618-25. In Russian (Семенова ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ. Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015;11(6):618-25).
12. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russ J Cardiol* 2016; 6 (134): 55-60. In Russian (Марцевич СЮ, Семенова ЮВ, Кутишенко НП, и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Российский Кардиологический Журнал* 2016;134(6):55-60).
13. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119(23):3028-35.
14. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12(3):239-45.
15. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297(2):177-86.
16. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1798-803.
17. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155(4):772-9.
18. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682-92.

Поступила: 21.07.2016
Принята в печать: 26.07.2016

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ КАРДИОМИОПАТИЯХ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: РОЛЬ СКРУЧИВАНИЯ ПРИ БЛОКАДЕ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Е.Н. Павлюкова¹, Д.А. Кужель^{2,3*}, Г.В. Матюшин², В.С. Лыткина²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии. 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

² Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Красноярская краевая больница №2. 660049, Красноярск, ул. Карла Маркса, 43

Влияние блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) на диастолическую функцию и процесс скручивания левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с кардиомиопатиями остается малоизученным.

Цель. Изучить взаимосвязь диастолической функции и скручивания ЛЖ у больных кардиомиопатиями на фоне БЛНПГ и нормальным внутривентрикулярным проведением.

Материал и методы. Обследовано 74 пациента с ишемической и дилатационной кардиомиопатиями с фракцией выброса ЛЖ <40%, разделенных на две группы: с узкими QRS и БЛНПГ (средняя продолжительность QRS 153 мс). Всем больным была выполнена эхокардиография с определением показателей гемодинамики, деформации миокарда и скручивания.

Результаты. Несмотря на существенно меньшие показатели скручивания ЛЖ у больных с БЛНПГ по сравнению с больными с нормальным QRS ($3,24 \pm 3,35^\circ$ и $5,87 \pm 3,83^\circ$, соответственно, $p=0,013914$) значимые различия в показателях диастолической функции отсутствовали. Несмотря на отсутствие различий в показателях, характеризующих ремоделирование сердца, в подгруппе с аномальным вращением наблюдались существенно меньшие показатели скручивания, а также были отмечены изменения в потоке легочных вен, характерные для высокого конечного диастолического давления ЛЖ. В группе больных с аномальным вращением систолическая фракция наполнения левого предсердия составила $32,3 \pm 8,07\%$, тогда как в группе с физиологическим разнонаправленным вращением – $53,1 \pm 10,1\%$ ($p=0,000226$). Временной интервал задержки сокращения задней стенки составил $63,3 \pm 35,1$ мс в сравнении с лицами с физиологическим вращением ЛЖ – $8,0 \pm 17,9$ мс ($p=0,015922$), что отражало большую степень механической диссинхронии.

Заключение. БЛНПГ оказывает комплексное негативное воздействие на процесс электрической активации и сокращения ЛЖ, результатом которого было нарушение скручивания, механическая диссинхрония и ухудшение диастолической функции. В условиях нарушений внутривентрикулярной проводимости и очаговых нарушений локальной сократимости оценка потока в легочных венах, возможно, более точно отражает состояние диастолической функции.

Ключевые слова: функция левого желудочка, эхокардиография, технология «след пятна», ротация левого желудочка, скручивание левого желудочка, диастолическая дисфункция, блокада левой ножки пучка Гиса, кардиомиопатия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):435–442

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-435-442>

Diastolic function of the left ventricle in patients with cardiomyopathy and low ejection fraction: the role of torsion in left bundle branch block

E.N. Pavlyukova¹, D.A. Kuzhel^{2,3*}, G.V. Matyushin², V.S. Lytkina²

¹Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111A, Tomsk, 634012 Russia

²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

³Krasnoyarsk Territory Hospital №2. Karla Marxa ul. 43, Krasnoyarsk, 660097 Russia

Influence of left bundle branch block (LBBB) on left ventricle (LV) diastolic function and mechanisms of LV torsion remains underestimated.

Aim. To study the relationship of LV diastolic function and LV torsion in patients with cardiomyopathy and LBBB in comparison with patients with cardiomyopathy and normal intraventricular conduction.

Material and methods. Patients with cardiomyopathy ($n=74$) and LV ejection fraction <40% were included into the study and divided in two groups with narrow QRS complex and LBBB (the mean QRS duration = 153 ms). Echocardiography was performed in all patients with hemodynamic indices detection, and myocardium strain and torsion estimation.

Results. The patients with LBBB showed less twisting, than patients without LBBB ($3.24 \pm 3.35^\circ$ and $5.87 \pm 3.83^\circ$, respectively, $p=0.013914$), but significant diastolic function differences between groups were absent. Despite the lack of difference in heart remodeling indices, subgroup of patients with LV rigid body rotation showed significantly less LV twisting and changes in pulmonary vein flow related to LV high end diastolic pressure. In the rigid body rotation group systolic left atrial filling fraction was $32.3 \pm 8.07\%$, whereas in the group with a physiological counter-rotation - $53.1 \pm 10.1\%$ ($p=0.000226$). Potential reason of these findings was interventricular dyssynchrony. Deviation of time interval to peak myocardial systolic velocity between opposite basal segments in group with LBBB and anomalous LV rotation was more (63.3 ± 35.1 ms) than this in group with LBBB and physiological LV rotation (8.0 ± 17.9 ms, $p=0.015922$). This finding suggests that LV rigid body rotation in patients with LBBB may reflect a more pronounced mechanical dyssynchrony.

Conclusion. LBBB has complex negative influence on process of LV electric activation and contraction which results in deterioration of LV twisting, mechanical dyssynchrony and deterioration of diastolic function. In disorders of intraventricular conduction and local contractility, assessment of pulmonary vein flow, possibly, more precisely reflects diastolic function status.

Keywords: left ventricular function, echocardiography, speckle tracking imaging, left ventricle rotation, left ventricle twist, diastolic dysfunction, left bundle branch block, cardiomyopathy.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):435–442

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-435-442>

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

Сведения об авторах:

Павлюкова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, в.н.с. НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН

Кужель Дмитрий Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. отделением функциональной диагностики ККБ №2

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Лыткина Виктория Сергеевна – врач функциональной диагностики «Профессорской клиники» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Спиральное строение миокарда, описанное Torrent-Guasp как непрерывная мышечная лента, играет важную роль в физиологии кардиального сокращения [1]. Подобная уникальная пространственная конфигурация миокарда обеспечивает анатомическую основу для максимально эффективной работы левого желудочка (ЛЖ). Основанное на вращении и скручивании сокращение сердца было подмечено физиологами еще XVII веке [2,3]. Подобное разнонаправленное вращение верхушки и базальных отделов ЛЖ является необходимым компонентом эффективной насосной функции, утрата которого может свидетельствовать о тяжелой систолической дисфункции [4]. Значение разнонаправленного движения состоит и в том, что аккумулированная во время систолы энергия скручивания, высвобождаясь во время диастолы, облегчает процесс наполнения ЛЖ, чувствительным индикатором которого является поток в легочных венах. Известно, что одним из факторов риска субоптимальной работы левого желудочка (ЛЖ) является полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), при которой процесс возбуждения претерпевает значительные изменения, что существенно изменяет механику сердечного сокращения [5]. Несмотря на интенсивные исследования сердечной гемодинамики при БЛНПГ, влияние этого нарушения внутрижелудочкового проведения на состояние скручивания ЛЖ и диастолическую функцию оставляет много вопросов.

Целью нашей работы было определение состояния скручивания ЛЖ у лиц с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ ишемического и неишемического генеза в зависимости от наличия или отсутствия полной БЛНПГ, а также изучение взаимосвязи нормального и патологического характера скручивания с диастолической функцией ЛЖ.

Материал и методы

Исследование было выполнено у 74 лиц, имеющих выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ ишемического или неишемического генеза в возрасте 30-60 лет с признаками хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса согласно NYHA. Критерием включения было наличие синусового ритма на ЭКГ, снижение сократительной способности ЛЖ с фракцией выброса (ФВ) менее 40%, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ более 180 мл. Всем больным была выполнена коронарорентрокардиография. Под ишемической кардиомиопатией понималась систолическая дисфункция ЛЖ с развитием застойной сердечной недостаточности при наличии одного или более из перечисленных признаков: наличие в анамнезе инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда, стеноз ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей коронарной артерии или двух и более коро-

нарных сосудов со стенозом более 75% [6]. Диагноз дилятационной кардиомиопатии устанавливался на основании критериев, предложенных Mestroni L. и соавт [7]. Все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 пациента (76,2% мужчин) с нормальным проведением по левой ножке пучка Гиса ($QRS < 120$ мс), во 2-ю группу – 30 пациентов (66,7% мужчин) с БЛНПГ и продолжительностью $QRS > 120$ мс [средняя продолжительность $QRS 153,1 \pm 24,5$ мс, ($M \pm SD$)]. В 1-й группе у 37 (83,3%) человек была диагностирована ишемическая, и у 7 (16,7%) – дилятационная кардиомиопатия. Во 2-й группе у 23 (76,7%) была диагностирована ишемическая и у 7 (23,3%) – дилятационная кардиомиопатия. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $53,5 \pm 7,4$ года, тогда как во 2-й группе – $61,0 \pm 13,1$ лет ($p=0,0014$).

Критериями исключения служили: ФВ ЛЖ $\geq 40\%$, органическое поражение клапанов сердца, перенесенный инфаркт миокарда и/или инсульт менее 6 мес. У всех пациентов были подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Исследование сердца производилось на ультразвуковом аппарате «Vivid 7 Dimension» и «Vivid-S6» (GE Healthcare). Определялись стандартные ЭхоКГ показатели в общепринятых доступах. В апикальной позиции на уровне 4-х и 2-х камер оценивался конечный диастолический и конечный систолический объемы, рассчитывалась ФВ ЛЖ по методике Simpson (KDO_{4C} , KCO_{4C} , KDO_{2C} , KCO_{2C} , FB_{4C} , FB_{2C}), объем левого предсердия (объем ЛП), определялся индекс сферичности (IS), оценивалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Оценка деформации (strain) миокарда ЛЖ проводилась по двумерным изображениям, зарегистрированным из парастернального доступа в позиции короткой оси и апикального доступа позиции 4-х и 2-х камер. Серошкальные изображения (при частоте кадров (frame rate) 36 и более в сек) автоматически «замораживались» в конце систолы с последующим оконтуриванием границ эндокарда и автоматическим определением глобальной продольной деформации ($GS\%$), а также циркулярной деформации на уровне базальных и апикальных отделов ($GS_{MV}, \%$, $GS_{Apx}, \%$).

С целью изучения вращательного движения ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двумерном режиме по стандартной методике из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца митрального клапана и верхушки. В режиме кинопетли регистрировались три кардиоцикла, затем выполнялась оценка ротации и скручивания ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии Speckle Tracking Imaging с использованием soft-программы (Echopac PC, GE Healthcare). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушки, рассчитывалось вращение ЛЖ

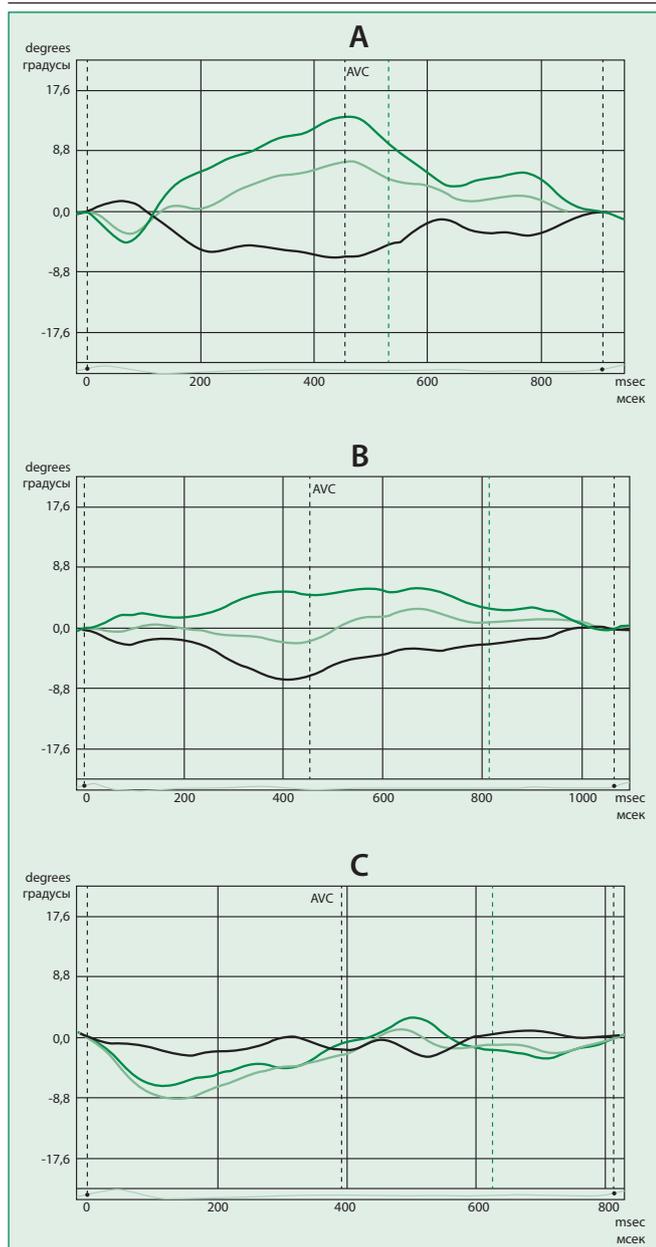


Figure 1. A. Normal physiological rotation of the basal sections (downward black line) and the top (upward light green line). The resulting curl is indicated by a dark green line. B. Abnormal (clockwise), the passive rotation of the basal apex. C. Abnormal (clockwise) rotation of the tops exceeding the amplitude of rotation of the basal sections. AVC - the aortic valve closure (described in the text)

Рисунок 1. А. Нормальное физиологическое вращение базальных отделов (направленная вниз черная линия) и верхушки (направленная вверх светло-зеленая линия). Результирующее скручивание указывается темно-зеленой линией. В. Аномальное (по часовой стрелке), пассивное за базальными отделами вращение верхушки. С. Аномальное (по часовой стрелке) вращение верхушки, превышающее по амплитуде вращение базальных отделов. AVC – закрытие аортального клапана (описание в тексте)

в конце систолы на базальном (Rot_{MV}) и апикальном уровнях (Rot_{apex}), выраженное в градусах. Нормальное движение верхушки в систолу подразумевает движение против часовой стрелки и изображается на графике в виде кривой, направленной вверх от изолинии, и оценивается как положительная величина. Тогда как нормальное вращение базальных отделов связано с движением по часовой стрелке, что показывается на графике как кривая, направленная вниз, и оценивается в отрицательных значениях (рис. 1). Результирующее скручивание ЛЖ (twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах ротация верхушки минус значение ротации на базальном уровне [7].

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному кровотоку из апикальной 4-х камерной позиции в режиме импульсно-волнового Допплера [8]. Определялась максимальная скорость (V_{max}) раннего (E_{mitr}) и позднего (A_{mitr}) наполнения, их отношение (E_{mitr}/A_{mitr}), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления пика E (DT). В режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии регистрировалась усредненная скорость движения базального сегмента боковой стенки и межжелудочковой перегородки в период раннего наполнения ЛЖ ($Av. e'$), отношение $E_{mitr}/Av. e'$. С помощью импульсно-волнового Допплера по динамике потока в легочных венах (рис. 2) также определялись дополнительные показатели диастолической функции ЛЖ, такие как скорость систолического потока (S PV), скорость диастолического потока (D PV), их отношение (S/D). Кроме того, оценивался скоростно-временной интеграл систолической (VTI S PV) и диастолической (VTI D PV) волны потока легочных вен, фракция систолического наполнения левого предсердия (SFF), временная разница между продолжительностью пика Ag потока легочных вен в систолу предсердий и продолжительности пика А диастолического трансмитрального потока ($Ag-A$), временной интервал от начала пика E трансмитрального потока и пика e' тканевого доплера (T E- e'), отношение времени изоволюмического расслабления и разницы между началом пика E и e' (IVRT/T E- e').

Наличие внутрижелудочковой диссинхронии оценивалось как выраженная в миллисек (мс) задержка между пиком S (систолического сокращения) базального септального сегмента и пиком S базального сегмента боковой или задней стенки (рис. 3) в режиме цветового тканевого доплеровского картирования (DelS(CTD)).

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) была отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществля-

Table 1. Main indicators of hemodynamics, deformation, twisting and diastolic function in the group with normal intraventricular conduction and full blockade of the left bundle branch block

Таблица 1. Основные показатели гемодинамики, деформации, скручивания и диастолической функции в группе с нормальным внутрижелудочковым проведением и при полной блокаде левой ножки пучка Гиса

Параметры	Узкий QRS (n=44)	Полная БЛНПГ (n=30)
ЧСС, уд./мин	71,0 (64,0; 77,0)	71,5 (65,0; 81,5)
КДО, мл	277,0 (228,0; 357,5)	253,7 (175,5; 323,5)
ФВ, %	27,6 (21,0; 32,5)	22,64 (18,1; 29,9)
IS, усл.ед	0,68 (0,60; 0,72)	0,71 (0,61; 0,76)
GS _{MV} , %	-5,47 (-8,06; -3,91)	-4,92 (-6,29; -2,6)
GS _{Аpex} , %	-3,44 (-4,75; -2,5)	-4,7 (-6,0; -2,65)
GS%	-4,6 (-5,92; -3,65)	-4,23 (-6,53; -2,62)
Rot _{MV}	-3,05 (-5,03; -1,72)	-2,75 (-4,02; -1,2)
Rot _{Аpex}	2,31 (0,44; 4,12)	1,41 (-0,87; 3,27)
Twist	6,25 (2,44; 7,57)	2,78 (0,10; 5,95)*
E _{mitr}	64,0 (47,0; 92,0)	77,0 (53,0; 93,0)
E _{mitr} /A _{mitr}	1,25 (0,65; 2,52)	1,22 (1,0; 2,11)
IVRT, мсек	77,0 (52,0; 98,0)	78,0 (67,0; 112,0)
Av. e'	5,0 (4,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)
E _{mitr} /Av. e'	16,3 (10,8; 19,0)	16,1 (13,3; 23,0)
СДЛА, мм рт.ст.	28,7 (21,0; 53,2)	43,0 (40,0; 50,0)

Данные представлены в виде Ме (25%;75%)

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

ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечно-диастолический объем; ФВ – фракция выброса; IS – индекс сферичности; GS_{MV} – циркулярная деформация на уровне базальных отделов; -GS_{Аpex} – циркулярная деформация на уровне апикальных отделов; Rot_{MV} – вращение ЛЖ в конце систолы на базальном уровне; Rot_{Аpex} – вращение ЛЖ в конце систолы на апикальном уровне; Twist – скручивание ЛЖ; E – раннее наполнение; A – позднее наполнение; IVRT – время изоволюмического расслабления; Av. e' – скорость движения базального сегмента боковой стенки и межжелудочковой перегородки в период раннего наполнения ЛЖ; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

лась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и нижней и верхней квартилей.

Результаты

Основные гемодинамические показатели группы с нормальным внутрижелудочковым проведением и группой БЛНПГ представлены в табл. 1. Наличие ишемической или дилатационной кардиомиопатии существенно изменяло показатели гемодинамики независимо от присутствия БЛНПГ. Пациенты с полной БЛНПГ не отличались от группы с нормальным проведением по показателям КДО, ФВ, индекса сферичности, а также показателям деформации миокарда и параметрам,

характеризующим диастолическую функцию (IVRT, E_{mitr}, E_{mitr}/A_{mitr}, Av. e', E_{mitr}/Av. e'). Однако, несмотря на однородные в целом показатели, наблюдалось значимое снижение скручивания ЛЖ в группе БЛНПГ. Интересно, что в группе БЛНПГ отмечалось существенно большее (n=15; 50%) количество лиц с так называемым ригидным, нефизиологическим, однонаправленным вращением (то есть, с утратой разнонаправленности вращения верхушки и базальных отделов) по сравнению с группой с нормальным внутрижелудочковым проведением (n=9; 21,9%).

Принимая во внимание аномальный характер скручивания ЛЖ, выявленный у значительного количества лиц с БЛНПГ, нами было исследовано влияние патологического однонаправленного скручивания на основные показатели гемодинамики и диастолическую функцию, оценка которой проводилась по расширенному протоколу. В связи с этим все пациенты с БЛНПГ были разделены на две подгруппы: с физиологическим разнонаправленным вращением (подгруппа 1) и аномальным однонаправленным вращением (подгруппа 2). Обе подгруппы включали по 15 пациентов. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Исследуемые подгруппы не различались по возрасту, показателям КДО, индекса сферичности, СДЛА и показателям деформации миокарда, за исключением циркулярной деформации миокарда на уровне базальных отделов.

Как и ожидалось, в группе с однонаправленным вращением ЛЖ имелись более низкие показатели вращения и скручивания. Вместе с тем, в группе аномального вращения ЛЖ наблюдались несколько более высокая ЧСС и меньшая ФВ в позиции 4-х камер. Однако основные межгрупповые различия были выявлены в показателях диастолического наполнения (табл. 3). Отражением худших условий диастолического наполнения в подгруппе с однонаправленным вращением был более короткий IVRT, меньшие показатели систолического компонента и большие – диастолического потока легочных вен (S PV, VTI S PV, D PV, VTI D PV, S/D), что отражалось в снижении систолической фракции наполнения (SFF) (рис. 2). Подобные изменения, вероятно, были связаны с более высоким конечным диастолическим давлением и худшими условиями наполнения ЛЖ. Подтверждением этой тенденции также было увеличение продолжительности волны Ar легочного потока в систолу предсердий и, как результат, увеличение разницы с волной A диастолического трансмитрального потока (Ar-A). Еще одним показателем, указывающим на худшие условия наполнения, было увеличение временного интервала между появлением пика e' тканевого доплера и пика E трансмитрального потока, что отражалось в уменьшении отношения IVRT/T E-e'. Все вышеописанные показатели указыва-

Table 2. The main hemodynamic parameters in patients with complete block of the left bundle branch block, depending on the rotation type

Таблица 2. Основные гемодинамические показатели у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса в зависимости от характера вращения

Параметры	БЛНПГ	
	разнонаправленное вращение (n=15)	однонаправленное вращение (n=15)
Возраст, лет	63,5 (55,0; 72,0)	66,50 (60,0; 71,0)
QRS, мсек	153,5 (135,0; 165,0)	162,0 (148,0; 172,0)
КДР, мм	71,0 (64,0; 74,0)	72,0 (67,0; 79,0)
ЧСС, уд/мин	69,5 (63,0; 75,5)	82,0 (69,0; 88,0)
КДО 4С, мл	234,0 (167,0; 307,0)	208,0 (184,0; 255,0)
ФВ 4С, %	28,0 (22,0; 39,0)	18,0 (28,0; 6,31)*
КДО 2С, мл	248,5 (175,0; 276,0)	204,0 (166,0; 282,0)
ФВ 2С, %	23,83 (17,0; 32,57)	25,9 (20,8; 31,0)
IS усл.ед	0,75 (0,61; 0,79)	0,70 (0,61; 0,73)
GS _{MV} , %	-3,39 (-5,31; -2,0)	-5,70 (-7,50; -4,4)*
GS _{Апex} , %	-4,75 (-6,40; -3,09)	-4,50 (-5,80; -2,0)
GS%	-4,12 (-5,67; -2,57)	-4,58 (-7,27; -2,62)
Rot _{MV}	-3,17 (-5,19; -1,75)	-1,05 (-2,70; 3,50)**
Rot _{Апex}	1,71 (1,0; 2,60)	-1,08 (-3,10; 4,10)**
Twist	5,67 (3,30; 7,35)	0,95 (0,40; 2,10)***

Данные представлены в виде Ме (25%;75%)
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

КДР – конечно-диастолический размер; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечно-диастолический объем; ФВ – фракция выброса; IS – индекс сферичности; GS_{MV} – циркулярная деформация на уровне базальных отделов; -GS_{Апex} – циркулярная деформация на уровне апикальных отделов; Rot_{MV} – вращение ЛЖ в конце систолы на базальном уровне; Rot_{Апex} – вращение ЛЖ в конце систолы на апикальном уровне; Twist – скручивание ЛЖ; 4С – 4-камерная позиция; 2С – 2-камерная позиция

ли на худшие условия наполнения ЛЖ в группе с аномальным однонаправленным вращением ЛЖ.

Наконец, в подгруппе с однонаправленным вращением наблюдался больший временной интервал между септальным пиком S и пиком S от боковой/задней стенки на цветовом тканевом доплеровском режиме, что отражало большую степень внутрижелудочковой диссинхронии (рис. 3).

Интересно, что в подгруппе с однонаправленным вращением в подавляющем большинстве случаев (12 из 15) наблюдалась аномальное (обратное) апикальное вращение, и только в 3-х случаях – аномальная базальная ротация. При этом корреляционный анализ показал в группе с сохраненным физиологическим вращением наличие связи скручивания ЛЖ с вращением на уровне базальных отделов и верхушки (соответственно, r=0,78; p=0,001 и r=0,60; p=0,02). То есть, чем больше было вращение на уровне базальных отделов или верхушки, тем больше был результирующий угол скручивания,

Table 3. Hemodynamic indices characterizing diastolic function in patients with complete block of left bundle branch block depending on the rotation type

Таблица 3. Гемодинамические показатели, характеризующие диастолическую функцию у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса в зависимости от характера вращения

Параметры	БЛНПГ	
	разнонаправленное вращение (n=15)	однонаправленное вращение (n=15)
E _{mitr}	69,0 (53,0; 81,0)	91,0 (54,0; 97,0)
E _{mitr} /A _{mitr}	1,00 (0,57; 1,21)	1,73 (1,22; 2,16)
IVRT, мсек	107,5 (82,5; 117,0)	61,0 (58,0; 76,0)**
Av. e'	4,00 (3,0; 5,0)	4,5 (3,0; 6,0)
E _{mitr} /Av. e'	16,2 (10,0; 20,0)	18,0 (14,0; 23,2)
DT, мсек	152,0 (126,0; 208,0)	128,0 (120,0; 160,0)
S PV	50,0 (42,0; 53,0)	39,0 (35,0; 46,0)*
D PV	45,0 (37,0; 46,0)	70,0 (56,0; 82,0)***
S/D	1,24 (0,83; 1,31)	0,50 (0,48; 0,74)**
VTI S PV	9,70 (7,40; 11,8)	5,90 (3,60; 7,40)*
VTI D PV	8,30 (8,10; 8,60)	10,9 (8,60; 15,1)**
SFF	55,8 (45,0; 58,7)	34,2 (27,20; 39,8)***
Ar-A, мсек	12,5 (0,00; 15,0)	43,0 (22,0; 47,0)**
T E-e'	47,0 (38,0; 80,0)	65,0 (31,0; 77,0)
IVRT/T E-e'	1,85 (1,46; 2,35)	1,16 (0,88; 1,87)*
СДЛА	41,2 (40,0; 44,2)	45,0 (39,0; 50,0)
DeIS(CTD)	0,00 (0,00; 15,0)	60,0 (30,0; 64,0)*

Данные представлены в виде Ме (25%;75%)
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

E – раннее наполнение; A – позднее наполнение; IVRT – время изоволюмического расслабления; Av. e' – скорость движения базального сегмента боковой стенки и межжелудочковой перегородки в период раннего наполнения ЛЖ; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; S PV – скорость систолического потока; D PV – скорость диастолического потока; VTI S PV – скоростно-временной интеграл систолической волны; VTI D PV – скоростно-временной интеграл диастолической волны; SFF – фракция систолического наполнения левого предсердия; Ar-A – продолжительность пика А диастолического трансмитрального потока; T E-e' – временной интервал от начала пика Е трансмитрального потока и пика e' тканевого доплера; DeIS(CTD) – задержка между пиком S базального септального сегмента и пиком S базального сегмента боковой или задней стенки в режиме цветового тканевого доплеровского картирования

что представляется вполне закономерным. Однако, в группе с ригидным вращением такая связь не прослеживалась (для базальных отделов и верхушки корреляция с итоговым скручиванием была, соответственно r=0,14; p=0,57 и r=0,39; p=0,11). Более того, в отличие от 1-й подгруппы, в группе с ригидным вращением была выявлена корреляционная связь между вращением на уровне базальных отделов и верхушки (r=0,830306; p=0,00002). То есть, наблюдалась взаимная зависимость вращения на уровне базальных и апикальных отделов, указывающая на, вероятно, активное вращение на одном уровне и, вероятно, на пассивное на другом уровне. Причем в 4-х случаях из 12 с аномальной апикаль-

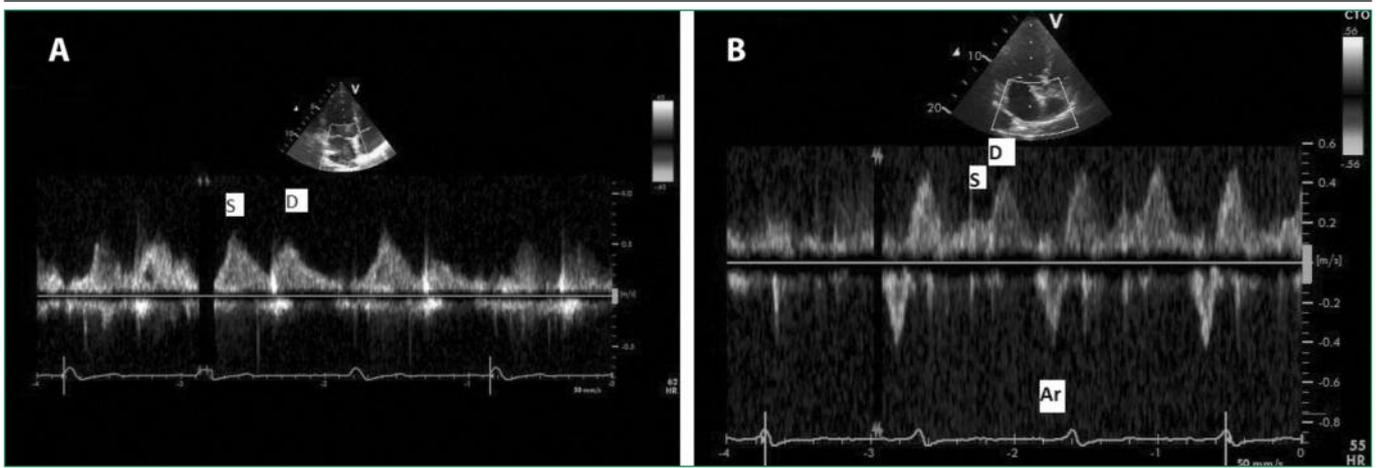


Figure 2. A. The normal flow of the pulmonary veins. Systolic wave (S) falls on the ST segment and T wave in the ECG with a clear dominance over the subsequent diastolic (D) wave. B. The flow of the pulmonary veins in patients with systolic dysfunction. Systolic wave (S), attributable to the ST segment is clearly inferior to the amplitude and magnitude of the subsequent diastolic wave (D), after which there is a pronounced negative atrial wave (Ar) with a high amplitude and duration. Described signs point to a high end-diastolic pressure in the left ventricle

Рисунок 2. А. Нормальный поток легочных вен. Систолическая волна (S) приходится на сегмент ST и зубец T на ЭКГ с явным доминированием над последующей диастолической (D) волной. В. Поток легочных вен у пациента с систолической дисфункцией. Систолическая волна (S), приходящаяся на сегмент ST явно уступает по амплитуде и величине последующей диастолической волне (D), вслед за которой наблюдается выраженная отрицательная предсердная волна (Ar) с высокой амплитудой и продолжительностью. Описанные признаки указывают на высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке

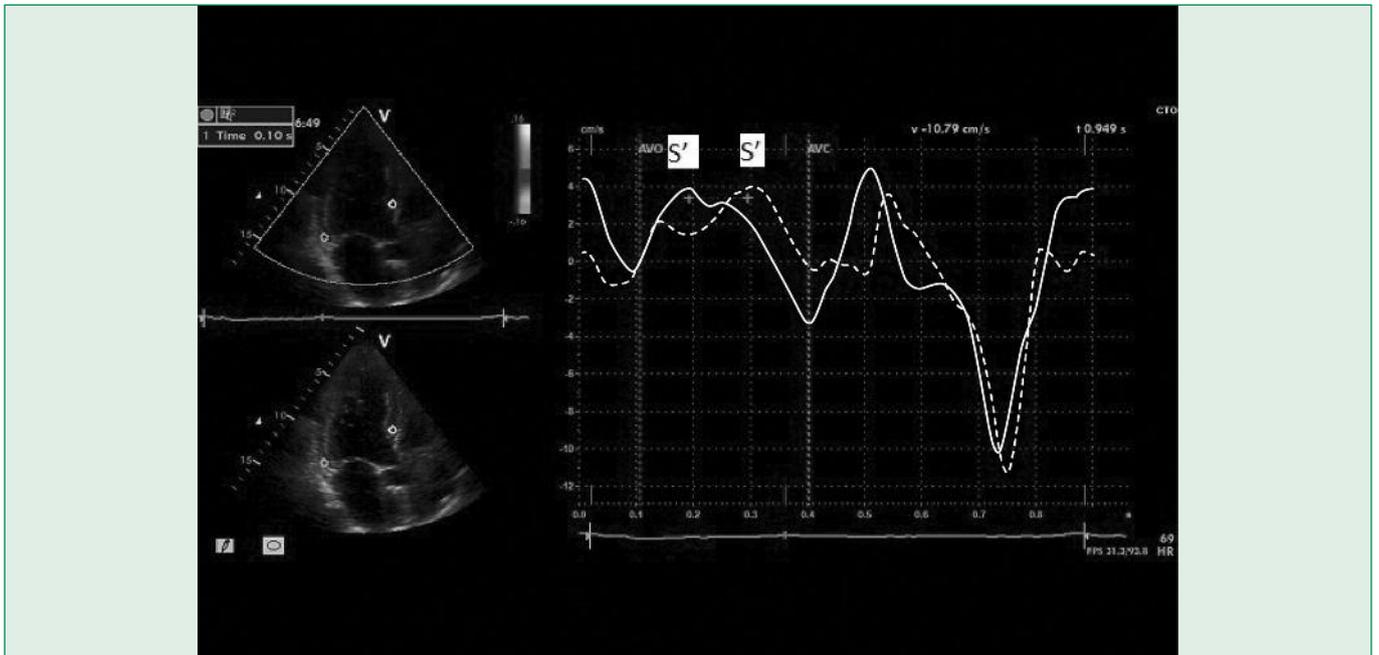


Figure 3. Color tissue Doppler mapping of the basal septal (solid line) and lateral (dotted line) LV segments. Vertical lines indicate the time interval mechanical systole in a patient with complete LBBB. First activated septal (first peak S' in the diagram) departments and after about 100 ms begin to shrink basal sections of the side wall (the second peak S' in the diagram). The time interval between the peaks of more than 65 ms indicates a significant intraventricular dyssynchrony

Рисунок 3. Цветовое тканевое доплеровское картирование базального септального (непрерывная линия) и бокового (пунктирная линия) сегментов ЛЖ. Вертикальные линии указывают временной интервал механической систолы у пациента с полной БЛНПГ. Первыми активируются септальные (первый пик S' на рисунке) отделы и спустя около 100 мс начинают сокращаться базальные отделы боковой стенки (второй пик S' на рисунке). Временной интервал между вершинами более 65 мс указывает на значимую внутривентрикулярную диссинхронию

ной ротацией ее величина превышала значения базальной ротации, тогда как в оставшихся случаях доминировала базальная ротация.

Обсуждение

Расширенная оценка диастолической функции все в большей степени входит в арсенал практической кардиологии как надежный маркер эффективности проводимой терапии. Особенно актуальным это представляется у лиц с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, когда определение такого «традиционного» показателя, как ФВ не всегда может отражать успех или неудачу по причине субъективности и достаточно высокой вариабельности в измерениях. В силу этого оценка диастолической функции и неинвазивных индексов давления наполнения ЛЖ может давать неоценимую информацию относительно состояния заболевания [8].

Нормальная диастолическая функция подразумевает адекватное наполнение ЛЖ без значимого повышения давления как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке [5]. Давление наполнения в настоящее время косвенным образом может быть определено с помощью многочисленных индексов, основанных, прежде всего на определении трансмитрального диастолического потока и показателях тканевого импульсно-волнового Допплера [8-10]. Величина пика e' тканевого доплера и отношение E_{mitr}/A_v . e' показали тесную взаимосвязь с клиническими исходами и считаются в какой-то мере «золотым стандартом» в качественной оценке состояния наполнения ЛЖ [11]. Однако определение этого параметра может иметь ряд ограничений у пациентов с выраженной систолической дисфункцией на фоне низкого сердечного выброса, а также при наличии региональных нарушений сократимости и внутрижелудочкового проведения, которые могут влиять на величину пика e' и, соответственно, на отношение E_{mitr}/A_v . e' [2,5,12]. Определенным подтверждением этого положения можно рассматривать отсутствие значимых различий в этих показателях, несмотря на существенную разницу в параметрах потока легочных вен в изучаемых нами подгруппах с различными вариантами вращения верхушки у лиц с БЛНПГ. В свете этого оценка давления наполнения ЛЖ по потоку в легочных венах, возможно, более точно отражает состояние диастолической функции особенно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих БЛНПГ.

Анатомически ЛЖ формируют левовращающаяся субэпикардальная спираль, циркулярно направленная срединная спираль и правовращающаяся субэндокардиальная спираль. Уникальное анатомическое строение сердца и определенная последовательность электрической активации обеспечивают вращательное движение ЛЖ и являются фундаментальным меха-

низмом его работы, определяющим однородное распределение стресса и эффективную работу вплоть до 40% от ударного объема [13-15]. Клиническая значимость скручивания заключается и в том, что у пациентов с ФВ менее 40% его величина может рассматриваться как индикатор динамики заболевания, так как не зависит от пред- и после нагрузки [16]. Принято считать, что при кардиомиопатиях амплитуда скручивания снижается пропорционально снижению глобальной сократительной функции. Однако показатели вращения у пациентов с широкими комплексами QRS снижаются в гораздо большей степени, чем у лиц без БЛНПГ, несмотря на одинаковые показатели деформации, фракции выброса и другие параметры, характеризующие гемодинамику и ремоделирование ЛЖ [17-21]. Происходит это по причине задержки внутрижелудочкового проведения, которая нарушает нормальную последовательность активации эпикардальных слоев миокарда, в результате чего верхушка начинает вращаться в большей степени под действием эндокардиальной (противоположно направленной) спирали. В итоге это подавляет нормальное, направленное против часовой стрелки вращение или даже вызывает противоположно направленное движение. Как результат, происходит снижение скручивания, которое в силу этого является не только параметром, отражающим собственно функцию ЛЖ, но и указывает на тяжесть внутрижелудочковой диссинхронии [22-25]. Это нашло подтверждение в нашем исследовании, в наличии в подгруппе с БЛНПГ и аномальным вращением более высоких показателей диссинхронии ЛЖ, фактора, связывающего нарушение внутрижелудочкового проведения и нарушения механической функции сердца.

Снижение скручивания при кардиомиопатиях в основном связывают со снижением апикального вращения. В экспериментальных работах на собаках было показано, что снижение апикального вращения происходит параллельно снижению деформации апикальных сегментов. При этом апикальная ротация постепенно снижается и затем становится обратной, пассивно следуя за вращением базальных отделов [1, 3, 26]. Это положение также было продемонстрировано в нашем исследовании. Так, в группе с аномальным одноподнаправленным вращением показатели деформации верхушки были меньше показателей деформации базальных отделов, тогда как в группе с сохраненным разнонаправленным вращением, несмотря на общее снижение, наблюдалось «физиологическое» доминирование деформации верхушки над показателями базальных отделов. Однако, несмотря на это, у 4-х из 12 пациентов с аномальным апикальным вращением ротация верхушки превышала вращение базальных отделов (рис. 1). Это может указывать на то, что при БЛНПГ аномальное вращение верхушки, вероятно, не всегда

следует пассивно за вращением базальных отделов и может быть результатом не только кардиомиопатии, но и патологического хода волны возбуждения ЛЖ. Выявление обратного апикального вращения при БЛНПГ может иметь существенное клиническое значение, поскольку это движение может быть надежным предиктором положительного ответа на ресинхронизирующую терапию [22, 24].

Утрата адекватного систолического скручивания сопровождается пропорциональным снижением раскручивания, важного механизма быстрого снижения давления в ЛЖ, что оказывает глубокое влияние на его диастолическую функцию. Это было продемонстрировано в изменениях показателей потока легочных вен, указывающих на более высокое давление наполнения в подгруппе с БЛНПГ и аномальным однонаправленным вращением ЛЖ. Как результат аномального скручивания ЛЖ закономерно ухудшались показатели диастолической функции в силу нарушения нормального механизма «всасывания» – необходимого условия диастолического наполнения сердца при низких показателях давления.

Таким образом, обратное апикальное вращение рассматривается как вариант более серьезного ремоделирования ЛЖ, связанного с увеличением фиброза, индекса сферичности и дилатации верхушки. След-

ствием описанных изменений является выравнивание субэпикардального и субэндокардального радиусов, в результате чего механическое преимущество субэпикардальных слоев снижается, а скручивание уменьшается по мере увеличения объема полости [11, 17, 24]. Однако в исследуемых нами подгруппах не было выявлено достоверных различий в показателях, характеризующих ремоделирование ЛЖ, тогда как были выявлены различия, указывающие на большую степень внутрижелудочковой диссинхронии среди лиц с однонаправленным вращением. Обнаруженные различия указывают на то, что нарушения внутрижелудочковой проводимости, вероятно, вносят самостоятельный вклад в физиологию вращения сердца, изменяя нормальные механизмы и в результате усугубляя дисфункцию ЛЖ. Возможно, что развитие систолической дисфункции при БЛНПГ реализуется также и через механизмы нарушения вращения и скручивания, чувствительным маркером которой является поток в легочных венах.

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. Van Dalen B.M., Caliskan K., Soliman O.I., et al. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: a potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion? *Eur J Heart Fail* 2008;10(11):1088-93.
2. Mullens W., Borowski A., Thomas J., Tang W. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:67-70.
3. Pavlyukova EN, Trubina EV Karpov RS. Rotation, twisting and turning on the axis of the left ventricle in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika* 2013; 1: 44-53. In Russian (Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Ротация, скручивание и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика 2013;1:44-53).
4. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J., et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:93-102.
5. Oh J.K., Park S.-J., Nagueh S.F. Established and novel clinical application of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:444-55.
6. Briceno N., Schuster A., Lumley M., Perera D. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularization. *Heart* 2016;102:397-406.
7. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T., et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005;112:3149-56.
8. Gillebert T.G., De Pauw M., Timmermans F. Echo-Doppler assessment of diastole: flow, function and hemodynamics. *Heart* 2013;99:55-64.
9. Nagueh F., Appleton C.P., Gillebert T.C., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echo* 2009;22(2):107-33.
10. Oh J., Hatle L., Tajic A., Little W. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:500-6.
11. Yu C.-M., Sanderson J.E., Marwick T.H., Oh J.K. Tissue Doppler Imaging. A New Prognosticator for Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903-14.
12. Penicka M., Vanderheyden M., Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: role of clinical Doppler echocardiography. *Heart* 2014;100:68-76.
13. Esch B.T., Warburton D.E.: Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2009;106(2):362-9.
14. Pavlyukova EN, DA Kuzhel, Matyushin GV et al. The rotation, twisting and untwisting of the left ventricle: physiological role and importance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11 (1): 68-78. In Russian (Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. и др. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1):68-78).
15. Partridge J.B., Smerup M.H., Petersen S.E., et al. Linking left ventricular function and mural architecture: what does the clinician need to know? *Heart* 2014;100:1289-98.
16. Beladan C.C., Calin A., Rosca M., et al. Left ventricular twist dynamics: principles and applications. *Heart* 2014;100:731-40.
17. Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, Lytkina VS. Blockade bundle branch block left leg and twisting left ventricular low ejection fraction. *Klinicheskaya Meditsina* 2015; 93 (11): 15-21. In Russian (Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Лыткина В.С. Блокада левой ножки пучка Гиса и скручивание левого желудочка при низкой фракции выброса. Клиническая Медицина 2015;93(11):15-21).
18. Bertini M., Nucifora G., Marsan N.A., et al. Left ventricular rotational mechanics in acute myocardial infarction and in chronic (ischemic and nonischemic) heart failure patients. *Am J Cardiol* 2009;103:1506-12.
19. Fuchs E., Muller M.F., Oswald H., et al. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:715-22.
20. Matsumoto K., Tanaka H., Tatsumi K., et al. Left Ventricular Dyssynchrony Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Imaging as a Determinant of Torsional Mechanics in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1197-205.
21. Mornos C., Petrescu L., Cozma D., et al. The Influence of Left Bundle Branch-Block and Cardiac Dyssynchrony on 2D-strain Parameters in Patients with Heart Failure Complicating Ischemic Cardiomyopathy. *Rom. J. Intern. Med* 2011;49(3):179-88.
22. Bertini M., Sengupta P.P., Nucifora G., et al. Role of Left Ventricular Twist Mechanics in the Assessment of Cardiac Dyssynchrony in Heart Failure. *JACC* 2009;2(12):1425-35.
23. Punske B.B., Taccardi B., Steadman B., et al. Effect of fiber orientation on propagation: electrical mapping of genetically altered mouse hearts. *J Electrocardiol* 2005;38:40-4.
24. Sade L.E., Demir O., Atar I., et al. Effect of mechanical dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy on left ventricular rotational mechanics. *Am J Cardiol* 2008;101:1163-9.
25. Tibayan F.A., Lai D.T., Timek T.A., et al. Alterations in left ventricular torsion in tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:43-9.
26. Kusunose K., Zhang Y., Mazgalev T.N., et al. Left ventricular strain distribution in healthy dogs and in dogs with tachycardia induced dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Ultrasound* 2013;11:43-7.

Поступила: 10.05.2016

Принята в печать: 31.05.2016

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ XANTUS У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

С.Г. Канорский*

Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

В исследовании XANTUS оценены безопасность и эффективность ингибитора фактора Ха ривароксабана в обычной клинической практике у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. У последовательных пациентов, начинавших лечение ривароксабаном, через каждые 3 мес в течение 1 года регистрировали все неблагоприятные события. Заключение о больших кровотечениях, симптоматических тромбоэмболических осложнениях (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда), смерти от всех причин выносились централизованно. Всего 6784 пациентов получили ривароксабан в 311 центрах в Европе, Израиле и Канаде в среднем 329 дней. Средний балл CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc составлял 2,0 и 3,4, соответственно. В процессе лечения большое кровотечение произошло у 128 пациентов (2,1 случая на 100 пациенто-лет), 118 больных умерли (1,9 события на 100 пациенто-лет), зарегистрировано 43 инсульта (0,7 случая на 100 пациенто-лет). XANTUS – первое международное проспективное обсервационное исследование, описавшее применение ривароксабана в широкой популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. У пациентов, получавших ривароксабан в рутинной клинической практике, частота инсультов и больших кровотечений оказались низкими.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, ривароксабан, тромбоэмболия, кровотечение.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):443-449

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-443-449>

Application of rivaroxaban in clinical practice: results of a prospective observational study XANTUS in patients with atrial fibrillation

S.G. Kanorskii*

Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

In XANTUS study the safety and efficacy of factor Xa inhibitor rivaroxaban were evaluated in routine clinical practice in patients with non-valvular atrial fibrillation. In consecutive patients who started treatment with rivaroxaban, all adverse events were recorded every 3 months for 1 year. Conclusions of major bleeding, symptomatic thromboembolic complications (stroke, systemic embolism, transient ischemic attack, and myocardial infarction) and death from all causes were centrally adjudicated. In total 6784 patients were treated with rivaroxaban at 311 centers in Europe, Israel, and Canada, on average, 329 days. The mean CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores were 2.0 and 3.4, respectively. Treatment-emergent major bleeding occurred in 128 patients (2.1 events per 100 patient-years), 118 (1.9 events per 100 patient-years) died, and 43 (0.7 events per 100 patient-years) suffered a stroke. XANTUS is the first international, prospective, observational study to describe the use of rivaroxaban in a broad non-valvular atrial fibrillation patient population. Rates of stroke and major bleeding were low in patients receiving rivaroxaban in routine clinical practice.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, rivaroxaban, thromboembolism, bleeding

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):443-449

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-443-449>

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) диагностируется примерно у 2% людей в общей популяции, и ее распространенность неуклонно увеличивается из-за старения населения [1]. Наиболее тяжелым осложнением ФП является инсульт, который в большинстве случаев удается предотвращать с помощью перорального приема антикоагулянтов [2-4]. У пациентов с неклапанной ФП новые пероральные антикоагулянты (НОАК: аписабан, дабигатран, ривароксабан и эдоксабан) превосходят варфарин в эффективности, безопасности и удобстве применения [5].

В настоящее время проводится накопление информации о результатах применения НОАК у пациентов с ФП в реальной клинической практике с целью подтверждения данных, ранее полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Очевидно, что жесткие условия протоколов рандомизированных исследований III фазы, соблюдение критериев включе-

ния/невключения способны влиять на клинические характеристики пациентов, частоту развивающихся осложнений и результаты оцениваемой терапии. Наблюдательные исследования показывают, насколько результаты рандомизированных клинических исследований воспроизводимы в реальной жизни, позволяют получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности применяемого препарата, тактике лечения развивающихся осложнений. Проспективные наблюдательные исследования, обладая рядом преимуществ в сравнении с ретроспективными, занимают место в пирамиде доказательств непосредственно после рандомизированных клинических исследований.

XANTUS - является первым международным проспективным неинтервенционным исследованием, в котором оценивали влияние ривароксабана на частоту массивных кровотечений и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП в рутинной клинической практике.

В рандомизированном исследовании III фазы ROCKET AF [6] ривароксабан (Ксарелто®, «Bayer», Германия), в отличие от других новых пероральных антикоагулянтов, изучался у пациентов с неклапанной ФП и

Сведения об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Кубанского ГМУ

множественной сопутствующей патологией, высоким риском как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Российский регистр РЕКВАЗА [7] показал сходство клинических характеристик амбулаторных пациентов с ФП и участников проекта ROCKET AF (одновременно высокий риск тромбоэмболии и кровотечения). Вместе с тем имеется значительная доля больных с ФП и меньшим риском. Это обосновывало необходимость получения данных об эффективности и безопасности препарата у более широкого круга пациентов, встречающихся в условиях реальной клинической практики. Международное неинтервенционное наблюдательное исследование XANTUS было одобрено Европейским агентством по лекарственным средствам, а детали его дизайна опубликованы ранее [8]. Недавно в *European Heart Journal* представлены результаты исследования XANTUS [9].

Исследование XANTUS

Методика проведения

Исследуемая популяция включала пациентов с неклапанной ФП в возрасте 18 лет и старше, которые получали ривароксабан с целью уменьшения риска инсульта или системной эмболии. Решение о назначении ривароксабана, выборе его дозы и длительности терапии принималось лечащими врачами. В соответствии с инструкцией доза ривароксабана для профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП составляла 20 мг 1 р/д при нормальной или незначительно сниженной функции почек (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) и 15 мг 1 р/д при умеренном или тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 15-49 мл/мин). После скринингового визита последующий сбор данных проводился при выписке из стационара, в тех случаях, когда пациенты были госпитализированы, и далее примерно через каждые 3 мес. Общий период наблюдения составлял 1 год. Для пациентов, досрочно прекративших лечение, период наблюдения завершался через 30 дней после приема последней дозы ривароксабана.

Первичные конечные точки безопасности ривароксабана (нежелательные явления и серьезные нежелательные явления) включали большое кровотечение, определявшееся в соответствии с критериями Международного общества по изучению тромбозов и гемостаза, смерть от любой причины и некоторые другие события [8]. Вторичные конечные точки включали симптомную тромбоэмболию (инсульт, системная эмболия вне центральной нервной системы, транзиторная ишемическая атака, а также инфаркт миокарда) и небольшое кровотечение (любое кровотечение, не отвечавшее критериям большого кровотечения). Внутричерепное кровотечение одновременно учитывалось в качестве инсульта и большого кровотечения. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта рассматривалась как большое кровотечение независимо от наличия/отсутствия симп-

томов. Кроме того, оценивались приверженность к терапии, удовлетворенность пациентов с использованием стандартизированных вопросников, лечение при развитии кровотечения или инсульта.

В исследовании XANTUS применялся ряд мер, обеспечивавших высокое качество и достоверность получаемых данных. Врачи при каждой встрече с больными на запланированных визитах регистрировали в медицинской документации случаи кровотечения, развития инсульта, системной эмболии, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда и других нежелательных явлений. Для выявления случайно незарегистрированных осложнений искали в базе данных факты назначения дополнительных препаратов, проведения медицинских вмешательств, другие ключевые слова, а также результаты лабораторных исследований, потенциально связанных с кровотечением или тромбоэмболическим событием. Спорные заключения анализировались экспертами Центрального независимого комитета. Эти эксперты, не принимавшие непосредственного участия в лечении пациентов, включенных в исследование XANTUS, имели доступ ко всей медицинской документации и делали окончательные выводы о верности учета больших кровотечений, инсультов, системных эмболий, транзиторных ишемических атак, инфарктов миокарда и смертельных исходов от любых причин.

Кровотечения идентифицировали с помощью алгоритма, включавшего поиск в базе данных сведений о проведенных гемотрансфузиях. Все тяжелые кровотечения классифицировали на смертельные, произошедшие в критической области (внутричерепное, интраспинальное, интраокулярное), потребовавшие врачебной помощи или оцененные исследователями как «большие». Указанный алгоритм также требовал учета любого зарегистрированного снижения уровня гемоглобина на 2 г/дл и более, независимо от регистрации врачами нежелательного явления. Все случаи кровотечений, выявленные с помощью этого алгоритма, утверждались Центральным независимым комитетом.

Тромбоэмболические осложнения (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака или инфаркт миокарда) диагностировались врачами-исследователями с учетом информации из базы данных и утверждались решением Центрального независимого комитета. Эксперты последнего также устанавливали тип инсульта, факт геморрагической трансформации ишемического инсульта, причину смертельного исхода. Для обеспечения высокого стандарта отчетности качество ведения документации проверялось в 61 (19,6%) центре, в том числе у 581 пациента (8,6%).

Исследование выполнялось согласно положениям Хельсинкской декларации, одобрено соответствующими органами здравоохранения, независимыми комитетами по этике и проводилось в соответствии с пра-

вилами качественной фармакоэпидемиологической практики (GPP). Независимый академический руководящий комитет курировал подготовку дизайна и проведение исследования, отвечал за разработку документации, имел полный доступ ко всем данным и утверждал все версии документов.

Информированное согласие пациентов включало разрешение на сбор и анализ получаемой информации. Чтобы свести к минимуму риск потери больных для последующего наблюдения, в странах, где это разрешено, пациенты могли добровольно осуществлять альтернативный контакт с врачом-исследователем/независимой командой ведения пациента. В соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) данные о лечении больных и статистический анализ контролировались спонсором. Ведущий статистик курировал вопросы программирования и проверки статистических анализов.

События рассматривались в качестве «возникающих при лечении», если они происходили в период от дня приема первой дозы ривароксабана до двух дней после приема последней дозы в случае окончательной отмены препарата. Статистический анализ событий являлся описательным, разведочным и обычно ограничивался формированием таблиц, отражавших частоту явления, или сводных статистических данных (например, среднее значение [M]±стандартное отклонение [SD] или медиана±квартили). Первичный анализ предполагал полную оценку безопасности терапии у всех пациентов, которые приняли, по меньшей мере, одну дозу ривароксабана. Анализ заболеваемости проводился путем составления пропорций (количество больных с событиями/количество пролеченных больных) и расчета числа событий (число событий на 100 пациенто-лет), представлялся с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Результаты исследования

В период с июня 2012 г. по декабрь 2013 г. были обследованы 10934 пациентов, из которых 6784 участвовали в исследовании на базе 311 центров. Большинство больных (77,9%) были из Западной Европы, Канады и Израиля, 22,1% – из Восточной Европы. У 5336 (78,7%) пациентов ривароксабан применялся в дозе 20 мг 1 р/д, 1410 (20,8%) больных получали препарат по 15 мг 1 р/д, в 35 (0,5%) случаях доза оказалась иной, в 3 случаях информация о дозировке отсутствовала. Средний период наблюдения составлял 329 (SD 115; медиана 366) дней. До участия в исследовании XANTUS 45,5% пациентов применяли антагонисты витамина К, а 54,5% их не применяли, 18% ранее использовали для профилактики инсульта ацетилсалициловую кислоту в монотерапии и 1,0% пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию. Ис-

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients in the XANTUS study

Таблица 1. Исходная демографическая и клиническая характеристика пациентов в исследовании XANTUS

Параметр	Ривароксабан (n=6784)
Возраст, лет	71,5 ± 10,0
Возраст <65, n (%)	1478 (21,8)
Возраст ≥65 до ≤75, n (%)	2782 (41,0)
Возраст >75, n (%)	2524 (37,2)
Пол (мужской), n (%)	4016 (59,2)
Вес, кг	83,0 ± 17,3
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3 ± 5,0
Индекс массы тела >30 кг/м ² , n (%)	1701 (25,1)
Клиренс креатинина (мл/мин), n (%)	
• <15	20 (0,3)
• ≥15 до <30	75 (1,1)
• ≥30 до <50	545 (8,0)
• ≥50 до ≤80	2354 (34,7)
• >80	1458 (21,5)
• нет данных	2332 (34,4)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
• Артериальная гипертензия	5065 (74,7)
• Сахарный диабет	1333 (19,6)
• Инсульт/системная эмболия/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	1291 (19,0)
• Застойная сердечная недостаточность	1265 (18,6)
• Инфаркт миокарда	688 (10,1)
Госпитализация исходно, n (%)	1226 (18,1)
Фибрилляция предсердий, n (%)	
• впервые диагностированная	1253 (18,5)
• пароксизмальная	2757 (40,6)
• персистирующая	923 (13,6)
• постоянная	1835 (27,0)
• нет данных	16 (0,2)
Баллы CHADS ₂	2,0 ± 1,3
Баллы, n (%)	
• 0	703 (10,4)
• 1	2061 (30,4)
• 2	2035 (30,0)
• 3	1111 (16,4)
• 4	618 (9,1)
• 5	222 (3,3)
• 6	34 (0,5)
Баллы CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,4±1,7
Баллы, n (%)	
• 0	174 (2,6)
• 1	685 (10,1)
• 2	1313 (19,4)
• 3	1578 (23,3)
• 4	1405 (20,7)
• 5	837 (12,3)
• 6-9	789 (11,6)
• нет данных	3 (0,04)
Предыдущая антитромботическая терапия, n (%)	
• Антагонисты витамина К	2767 (40,8)
• Прямой ингибитор тромбина	208 (3,1)
• Ацетилсалициловая кислота в монотерапии	1224 (18,0)
• Двойная антитромбоцитарная терапия	68 (1,0)
• Ингибиторы Ха фактора (исключая ривароксабан)	10 (0,1)
• Гепарины	217 (3,2)
• Другое	55 (0,8)
• Комбинация препаратов	410 (6,0)

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

ходные демографические и клинические характеристики больных суммированы в табл. 1.

Каждый третий пациент, включенный в исследование XANTUS, был в возрасте старше 75 лет, а наиболее частым сопутствующим заболеванием (74,7%) являлась артериальная гипертензия. Средний балл CHADS₂ составлял 2,0 (медиана 2,0), а средний балл CHA₂DS₂-VASc – 3,4 (медиана 3,0), что соответствовало средним показателям участников ключевых рандомизированных исследований апиксабана и дабигатрана [10, 11]. При этом у 12,7% больных балл CHA₂DS₂-VASc составлял 0 или 1.

Неблагоприятные исходы (возникавшие в процессе терапии большое кровотечение, инсульт, системная эмболия, смерть от любой причины) отмечены у 3,9%. Между тем у 2709 (39,9%) больных регистрировались нежелательные явления, возникавшие на фоне лечения и 1200 (17,7%) из них получали по поводу них какое-либо лечение. В табл. 2 суммированы неблагоприятные события, наблюдавшиеся у участников исследования XANTUS.

Документировано 142 случая больших кровотечений в период лечения у 128 больных (2,1 случая на 100 пациенто-лет). Инсульт произошел у 43 (0,7 случая на 100 пациенто-лет) пациентов. Тромб в левом предсердии выявлялся у 6 пациентов (0,1 событий на 100

пациенто-лет), что значительно реже, чем указано в недавнем сообщении других авторов [12]. Смерть от всех причин в течение периода контролируемого лечения зафиксирована у 118 больных (1,9 случаев на 100 пациенто-лет). Наиболее часто она наступала от сердечно-сосудистой причины, главным образом, сердечной недостаточности, второе место среди причин смерти занимали онкологические заболевания (табл. 3).

Частота больших кровотечений увеличивалась с возрастом и они регистрировались с частотой 0,9 случаев на 100 пациенто-лет у больных в возрасте до 65 лет, 1,7 случаев на 100 пациенто-лет в возрасте от 65 до 75 лет и 3,2 случаев на 100 пациенто-лет в возрасте старше 75 лет. Подобная тенденция отмечалась и при анализе базы данных Optum Labs Data Warehouse (n=92816), содержащей результаты применения НОА и варфарина в реальной клинической практике [13]. В указанных диапазонах возраста больных частота симптоматических тромбозных событий (инсульт/системная эмболия, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда) составляла 0,8, 1,8 и 2,3 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно. Анализ исходов согласно оценкам риска по CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc показал, что частота инсульта/системной эмболии, большого крово-

Table 2. Thromboembolic, bleeding complications and deaths during the study

Таблица 2. Заключение о возникавших в процессе терапии тромбозных, геморрагических осложнениях и смертельных исходах

Показатель	Ривароксaban (n=6784)	
	Частота случаев, n (%)	Частота случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ)
Смерть от любой причины	118 (1,7)	1,9 (1,6-2,3)
Тромбозных событий (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда)	108 (1,6)	1,8 (1,5-2,1)
Инсульт/системная эмболия	51 (0,8)	0,8 (0,6-1,1)
Инсульт	43 (0,6)	0,7 (0,5-0,9)
Первично геморрагический инсульт	11 (0,2)	
Первично ишемический инсульт	32 (0,5)	
Геморрагическая трансформация	3 (<0,05)	
Без трансформации	29 (0,4)	
Системная эмболия	8 (0,1)	0,1 (0,1-0,3)
Транзиторная ишемическая атака	32 (0,5)	0,5 (0,4-0,7)
Инфаркт миокарда	27 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
Большое кровотечение	128 (1,9)	2,1 (1,8-2,5)
• фатальное	12 (0,2)	0,2 (0,1-0,3)
• в критический орган	43 (0,6)	0,7 (0,5-0,9)
• внутричерепное кровоизлияние	26 (0,4)	0,4 (0,3-0,6)
• интрапаренхимальное	6 (0,1)	
• субарахноидальное	5 (0,1)	
• интравентрикулярное	6 (0,1)	
• субдуральная гематома	6 (0,1)	
• эпидуральная гематома	1 (<0,05)	
• геморрагическая трансформация ишемического инсульта	3 (<0,05)	
• нет данных	2 (<0,05)	
• из слизистой оболочки	60 (0,9)	1,0 (0,7-1,3)
• желудочно-кишечное	52 (0,8)	0,9 (0,6-1,1)
• снижение гемоглобина на ≥2 г/дл	52 (0,8)	0,9 (0,6-1,1)
• трансфузия ≥2 пакетов эритроцитов или цельной крови	53 (0,8)	0,9 (0,6-1,1)
Небольшое кровотечение	878 (12,9)	15,4 (14,4-16,5)

ДИ – доверительный интервал

Table 3. Conclusions on the causes of deaths during the study

Таблица 3. Заключение о причинах смертельных исходов в процессе терапии

Причины смерти	Число пациентов (n=118)
Сердечно-сосудистые, n (%)	49 (41,5)
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%)	24 (20,3)
Внезапная или не идентифицированная смерть, n (%)	14 (11,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (5,1)
Не геморрагический инсульт, n (%)	4 (3,4)
Аритмия сердца, n (%)	1 (0,8)
Венозная тромбоэмболия, n (%)	0
Другие сосудистые осложнения, n (%)	0
Онкологическое заболевание, n (%)	23 (19,5)
Другое, n (%)	16 (13,6)
Кровотечения, n (%)	12 (10,2)
Экстракраниальные, n (%)	5 (4,2)
Внутричерепные, n (%)	7 (5,9)
Инфекционные заболевания, n (%)	10 (8,5)
Необъяснимые, n (%)	9 (7,6)

течения и смерти от всех причин закономерно увеличивалась по мере увеличения степени риска.

Уровни креатинина в крови указывались врачами-исследователями у 4452 (65,6%) пациентов. Среди них 14,4% больных имели клиренс креатинина менее 50 мл/мин, а 85,6% – 50 мл/мин и более. Как и ожидалось, частота больших кровотечений оказалась более высокой у пациентов с документированным снижением функции почек (3,4% у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин). Самый низкий показатель частоты больших кровотечений (0,6%) отмечался у пациентов, не имевших результатов исследований клиренса креатинина. Поскольку XANTUS – наблюдательное исследование, возможно, что клиренс креатинина определялся, но не был документирован. Также нельзя исключить, что оценка клинического статуса больных как в целом удовлетворительного приводила к отказу врачей от лабораторного тестирования клиренса креатинина. Из 3812 пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и более 15% получали сниженную дозу ривароксабана 15 мг 1 р/сут, и, напротив, доза 20 мг 1 р/сут назначалась 36% из 640 пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек в любое время в период исследования. Частота больших кровотечений, смерти от всех причин или тромбоэмболических событий (инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда) оказалась выше при использовании дозы 15 мг 1 р/сут по сравнению с дозой 20 мг 1 р/сут: 3,1 против 1,8 события на 100 пациенто-лет для больших кровотечений, 3,7 против 1,4 события на 100 пациенто-лет для смерти от всех причин и 2,3 против 1,6 события на 100 пациенто-лет для тромбоэмболических событий, соответственно.

Всего 598 (8,8%) пациентам потребовалось, по меньшей мере, одно прерывание терапии ривароксабаном, наиболее часто из-за необходимости хирургического вмешательства, кровотечения или другого не-

желательного явления. Медиана периода прерывания лечения составляла 4 дня. В этот период тромбоэмболические осложнения произошли у 2,0% больных.

Среди 32 пациентов с ишемическим инсультом тромболитическая терапия применялась лишь в двух случаях. У 27 больных с инфарктом миокарда ни разу не применялись фибринолитические препараты, но чрескожное вмешательство и коронарное шунтирование выполнялись в 11 и 2 случаях, соответственно. Большие кровотечения в основном лечили консервативно, редко для достижения гемостаза использовались неспецифические агенты. Так, у 2 пациентов документировано применение концентрата протромбинового комплекса, у 3 – транексамовой кислоты, у 1 – этамзилата.

Приверженность лечению ривароксабаном оставалась высокой в течение года, прекращение терапии к концу периода наблюдения наблюдалось в 20,1% случаев. При этом 5096 (75,1%) больных были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» лечением ривароксабаном. Основной причиной преждевременного прекращения терапии (7,9% от всех пациентов) являлось развитие нежелательных явлений.

Обсуждение результатов исследования XANTUS

Рандомизированные клинические исследования «стоят на вершине пирамиды доказательств» эффективности и безопасности исследуемого метода лечения. Однако они не позволяют легко экстраполировать полученные результаты на широкий круг больных с подобной патологией, получающих терапию в повседневной клинической практике. Частота событий, характеристики пациентов, включая сопутствующие заболевания, приверженность к терапии в рандомизированном клиническом исследовании могут отличаться от наблюдаемых в реальной врачебной практике. Это связано со строгим соблюдением условий протокола ис-

следования, критериев включения/невключения пациентов. Проспективные наблюдательные исследования занимают место в пирамиде доказательств непосредственно после рандомизированных клинических исследований [14]. Такие проекты, как XANTUS дополняют результаты ключевых исследований за счет использования невыбранных популяций пациентов и соблюдения реальных условий их лечения. XANTUS является первым международным проспективным неинтервенционным исследованием, описывающим использование НОАК для профилактики инсульта в широкой популяции пациентов с неклапанной ФП. К преимуществам наблюдательных исследований с проспективным дизайном, в отличие от ретроспективных анализов, следует отнести, во-первых, меньшую вероятность систематических ошибок при сборе информации и, во-вторых, ограничение влияния вмешивающихся факторов.

В то время как у пациентов, включенных в исследование III фазы ROCKET AF, средний балл по CHADS₂ составлял 3,5, а 55% ранее перенесли инсульт, системную эмболию или транзиторную ишемическую атаку [6], участники XANTUS имели более низкий риск развития инсульта (средний балл по CHADS₂ составлял 2,0), и только 19,0% из них ранее переносили инсульт, системную эмболию или транзиторную ишемическую атаку. Исходный риск инсульта у больных в XANTUS оказался аналогичным имевшемуся в других исследованиях НОАК, таких как RE-LY и ARISTOTLE, в которых средний балл CHADS₂ составлял 2,1, а доля пациентов с перенесенным инсультом равнялась 20,0% и 19,4%, соответственно [10, 11].

Частота развития инсульта в XANTUS у пациентов, получавших ривароксабан, оказалась низкой – всего 0,7 на 100 пациенто-лет (у принимавших ривароксабан в ROCKET AF – 1,7 случаев на 100 пациенто-лет). Частота других тромбоземболических событий и смерти от всех причин в этой неотобранной популяции пациентов также были низкими. Частота больших кровотечений составляла 2,1 случаев на 100 пациенто-лет, что также ниже, чем в ROCKET AF (3,6 случая на 100 пациенто-лет) [6] и соответствовала показателю в большом американском исследовании электронных медицинских записей 27467 пациентов (2,9 случаев на 100 пациенто-лет) [15]. Частота большого кровотечения в XANTUS оказалась сходной с данными меньшего наблюдательного исследования – Дрезденского регистра НОАК с участием 1200 пациентов с ФП, получавших ривароксабан (3,1 случая на 100 пациенто-лет) [16]. Частота смертельного кровотечения, кровотечения в критический орган и внутричерепного кровоизлияния в XANTUS и ROCKET AF оказались аналогичной (0,2 против 0,2, 0,7 против 0,8 и 0,4 против 0,5 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно). Большие желудочно-кишечные кровотечения в XANTUS возникали

реже, чем в ROCKET AF (0,9 против 2,0 событий на 100 пациенто-лет) [17].

Применение неспецифических средств остановки кровотечения, таких как концентрат протромбинового комплекса в XANTUS, также как в ROCKET AF и Дрезденском регистре [16, 18] требовалось редко. Внедрение в практику специфических антидотов НОАК позволит использовать их для остановки угрожающих жизни кровотечений, а также при необходимости экстренных хирургических вмешательств [19]. Самая низкая частота больших кровотечений (0,6%) наблюдалась у больных с отсутствием результатов определения клиренса креатинина на протяжении всего исследования. По-видимому, лабораторное тестирование может являться более актуальным для пациентов с высоким риском кровотечения и клиническая оценка, возможно, достаточна у больных с относительно сохранным здоровьем в целом.

Продолжение лечения антикоагулянтам является одной из основных проблем при профилактике инсульта, потому что прекращение приема препарата оставляет пациентов незащищенными. В последнее время сообщалось о частоте прекращения приема антагонистов витамина К 32% и 38% через 6 и 12 мес от начала терапии [20, 21]. Приверженность к лечению НОАК может оказаться существенно выше. В XANTUS 80% пациентов продолжали прием ривароксабана в течение 1 года, в Дрезденском регистре незапланированная отмена этого НОАК в течение первого года терапии отмечалась в 15% случаев [22].

Необходимо отметить возможность несоответствия доз НОАК в реальной клинической практике тем дозам, которые применялись в успешных рандомизированных клинических исследованиях у больных с ФП. Так, анализ 3625105 назначений двух НОАК кардиологами в США показал [23], что апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/д рекомендовался в 20,8% случаев, то есть значительно чаще, чем в исследовании ARISTOTLE (4,7% пациентов) [11]. Между тем ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/д назначался в 21,7% случаев, что соответствует частоте применения сниженной дозы этого НОАК в проектах ROCKET AF (21,1% больных) [6] и XANTUS (20,8% пациентов) [9]. Вероятно, более частое назначение сниженной дозы апиксабана могло являться причиной отсутствия преимущества апиксабана в предупреждении ишемического инсульта у больных с ФП (риск инсульта оказался на 13% выше) в сравнении с варфарином согласно результатам ретроспективного анализа страховых заявок с использованием базы данных US MarketScan за 2012-2014 гг. в исследовании REVISIT-US [24]. Напротив, в REVISIT-US риск ишемического инсульта при лечении ривароксабаном был на 29% ниже, чем при приеме варфарина.

Возможность приема антикоагулянта 1 р/сут во многом определяет выбор препарата пациентами с ФП

[25]. По данным IMS Health в период с января по июнь 2015 года в США на приобретение ривароксабана затрачено в 3 раза больше средств по сравнению с затратами на дабигатран и в 2,5 раза больше, чем на апиксабан. В России по сведениям IMS National Audit (Retail & Hospital) в 2015 г. частота применения ривароксабана также существенно превышала показатели использования дабигатрана и апиксабана. Ривароксабан предпочтителен при полипрагмазии, характерной для больных с полиморбидной патологией, к которым относится большинство пациентов с ФП [26]. Соблюдение новых рекомендаций по предупреждению инсульта у больных с ФП приводит к улучшению прогноза пациентов [27].

Заключение

XANTUS – первое крупное международное проспективное исследование, дающее информацию о применении ривароксабана для профилактики инсульта у широкой популяции пациентов с неклапанной ФП. Проспективный дизайн этого проекта позволил получить данные более высокого качества по сравнению с ретроспективными исследованиями. Независимая оценка конечных точек сократила риск систематической ошибки. Частота больших кровотечений и инсультов при лечении ривароксабаном в обычной клинической

практике оказалась низкой. Среди пациентов, принимавших ривароксабан, неблагоприятные исходы (инсульт/системная эмболия, большое кровотечение, смерть от любой причины) зарегистрированы в 3,9% случаев. Абсолютное большинство больших кровотечений лечились консервативно, применение гемостатических средств требовалось в единичных случаях. Отмечались высокие показатели постоянства терапии (80% пациентов продолжали принимать препарат в течение года) и удовлетворенности лечением (75% больных были удовлетворены/очень удовлетворены лечением). Результаты исследования XANTUS согласуются с результатами, полученными в других наблюдательных исследованиях ривароксабана, и дополняют данные исследования ROCKET AF.

Конфликт интересов. Чтение лекций для АстраЗенека, Байер, Бристол Майерс Сквибб, Сервье, Пфайзер, Такеда; написание статей для АстраЗенека, Байер, Сервье; участие в исследованиях АстраЗенека, Бристол Майерс Сквибб.

Disclosures. S.G. is a lecturer for AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Servier, Pfizer, Takeda; writing articles for AstraZeneca, Bayer, Servier; participate in the AstraZeneca research, Bristol-Myers Squibb.

References / Литература

- Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4(1):e001486.
- Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. 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(21):e1-e76.
- Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B. et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30(10):1114-30.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Macle%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25262857Hicks T., Stewart F., Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2016;3(1):e000279.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of "atrial fibrillation" in a real outpatient practice (according to the register of cardiovascular diseases REKVAZA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(4):366-77. In Russian (Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(4):366-77).
- Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425-34.
- Camm A.J., Amarencu 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* 2016;37(14):1145-53.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- Di Minno M.N., Ambrosino P., Delio Russo A. et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost* 2016;115(3):663-77.
- Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C. et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
- Ho P.M., Peterson P.N., Masoudi F.A. Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? *Circulation* 2008;118(16):1675-84.
- Tamayo S., Frank P.W., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015;38(2):63-8.
- Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC Registry. *Blood* 2014;124(6):955-62.
- Nessel C., Mahaffey K., Piccini J. et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Chest* 2012;142(1):84-92.
- Piccini J.P., Garg J., Patel M.R. et al. ROCKET AF Investigators. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1873-80.
- Hu T.Y., Vaidya V.R., Asinatham S.J. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:35-44.
- Laliberte F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7):1317-25.
- Nelson W.W., Song X., Coleman C.I. et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30(12):2461-9.
- Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebert 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.
- Nguyen E., White C.M., Patel M.R. et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world United States cardiology practices compared to registration trials. *Curr Med Res Opin* 2016;Apr 1. [Epub ahead of print].
- Coleman C.I., Antz M., Simard E. et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: The REVISIT-US study. The 12th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS). Paris, France; April 17-19, 2016. 3-5 Abstract 15-48.
- Böttger B., Thate-Waschke I.M., Bauersachs R. et al. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40(4):406-15.
- Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B. et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;133(4):352-60.
- Chao T.F., Liu C.J., Tuan T.C. et al. Impact on Outcomes of Changing Treatment Guideline Recommendations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Mayo Clin Proc* 2016;Apr 8. [Epub ahead of print].

Поступила: 16.06.2016
Принята в печать: 30.06.2016

БОРЬБА С ОЖИРЕНИЕМ: «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

О.М. Драпкина*, Ю.В. Дуболазова, С.А. Бойцов

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

Данные Всемирной организации здравоохранения и многочисленных клинических исследований свидетельствуют о неуклонном росте распространенности ожирения в мире. В последние три десятилетия число лиц с ожирением удвоилось. В России по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом. Кроме того, отмечен рост ожирения среди мужчин. Учитывая высокую риск возникновения заболеваний, связанных с ожирением, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, необходимо уделять пристальное внимание пациентам, имеющим избыточную массу тела или ожирение в плане первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний. При наличии у пациента заболеваний, ассоциированных с ожирением, целесообразна терапия, направленная на устранение факторов риска неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, хронические неинфекционные заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):450-458

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458>

Fighting with obesity: the "gold standard" and new horizons

O.M. Drapkina*, Yu.V. Dubolazova, S.A. Boytsov

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

Data of the World Health Organization and numerous clinical studies have shown a steady increase in the prevalence of obesity in the world. The number of obese people has doubled in the last three decades. The increase in obesity prevalence with age was found in Russia in the large epidemiological study ESSE-RF. Besides, increase in obesity prevalence was observed among men. Special attention is necessary for patients with overweight or obesity in the primary prevention of chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular disease and type 2 diabetes. Therapy aimed at addressing the risk factors of adverse outcomes is rational, if the patient has a disease associated with obesity.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, chronic non-communicable diseases, hypertension, diabetes mellitus.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):450-458

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Эпидемия или пандемия?

«Здравствуй, доктор! Я хочу сбросить лишний вес! Скажите, как мне похудеть?». Рано или поздно каждый врач сталкивается с подобной просьбой пациента, и в последнее время все чаще и чаще. По данным ВОЗ количество людей с ожирением и избыточной массой тела продолжает расти во всем мире [1]. Уже более одной трети населения земли относятся к данной категории. Данные систематического анализа глобального распространения ожирения, полученные в 2013 г., показали, что с 1980 по 2013 гг. доля взрослого населения с индексом массы тела (ИМТ) 25 мг/кг² и более возросла с 28,8% до 36,9% у мужчин и с 29,8% до 38% у женщин [1]. Распространенность ожирения значительно возросла среди детей и подростков в развитых странах: 23,8% мальчиков и 22,6% девочек имели лишний вес или ожирение в 2013 г. [1,2]. Похожая ситуация и в развивающихся странах, где доля мальчиков и девочек с ожирением составила 12,9% и 13,4%, соответственно [1]. Стоит отметить, что на первом месте среди стран с распространением ожирения среди мужчин более 50% стоит тихоокеанское государство в Полинезии –

Тонга, а среди женщин – Кувейт, Кирибати (государство в Микронезии), Ливия, Катар, Тонга, Самоа. Однако с 2006 г. отмечено замедление роста числа взрослых с ожирением в развитых странах [1].

В России ситуация с ожирением вызывает тревогу. По данным исследования World Obesity Federation, проведенного в 2000 г., 30,7% мужчин и 27,4% женщин в возрасте от 19 до 55 лет имели избыточную массу тела, а 10,3% мужчин и 21,6% женщин – ожирение [2,3]. Среди детей в возрасте 7-11 лет выявлено 10,7% мальчиков и 12,8% девочек с избыточной массой тела [2,3]. Ожирением страдали 6,6% мальчиков и 4,2% девочек [2,3].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013) отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом как по критерию ИМТ, так и по величине окружности талии (ОТ) [4]. В возрасте 35-44 лет ожирением страдают 26,6% мужчин и 24,5% женщин, в возрасте 45-54 года – 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55-64 лет – 35,7% и 52,1% мужчин и женщин, соответственно. Признаки абдоминального ожирения были выявлены более чем у двух третей обследованных, что отражает общемировые тенденции последних лет [4].

Распространенность ожирения у мужчин возросла более чем в два раза в период с 1980 по 2014 гг. [5].

Таким образом, учитывая распространенность ожирения на территории практически всех стран земного

Сведения об авторах

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Дуболазова Юлия Викторовна – к.м.н., с.н.с. ГНИЦ ПМ

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

шара, и массовый характер этого заболевания, можно говорить о том, что человечество столкнулось с пандемией ожирения.

Диагностика избыточной массы тела и ожирения

Более 60 лет назад французский врач Jean Vague заметил, что люди с большой талией имели более высокий риск преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, чем те, у кого была узкая талия или отложения жировой ткани преимущественно в области бедер [6]. Десятилетия спустя многочисленные исследования показали, что так называемое «абдоминальное ожирение» связано с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа и смерти [7]. Абдоминальное ожирение проявляется в форме тела "типа яблока", которое наиболее характерно для мужчин. У женщин чаще встречается грушевидный тип фигуры с распределением жира в области бедер и таза.

Для выявления ожирения наиболее часто используется расчет ИМТ. Величина ИМТ >25 кг/м² свидетельствует о наличии избыточной массы тела, >30 кг/м² – ожирения. Однако измерение ИМТ не дает возможности определить процент жировой ткани и тощую массу тела, поэтому необходимо дополнительное измерение окружности талии (ОТ). Так, люди с избыточной интраабдоминальной жировой тканью имеют более высокий риск для здоровья, а окружность талии или отношение окружности талии к окружности бедер является наилучшим показателем этого риска, нежели ИМТ [8]. Некоторые люди имеют нормальный ИМТ, но высокой процент жировой ткани, которая может откладываться во внутренних органах (например, в сердце, поджелудочной железе, печени).

На основе данных, полученных в популяционных исследованиях, определены пороговые величины ОТ для различных этнических групп (табл. 1) [8-11]. Однако необходимо помнить, что окружность талии теряет

свое прогностическое значение у лиц с ИМТ ≥35 кг/м² [9,10].

Окружность талии может быть измерена в нескольких местах, наиболее часто метками служат верхушки тазовой кости. Таким образом, измерительная лента проходит на уровне пупка. Окружность бедер обычно измеряется по самой выступающей части ягодиц.

Ученые долго дискутировали на тему, какой из показателей является лучшим предиктором риска для здоровья: размер талии или отношение размеров талии к размеру бедер. Пороговые показатели для отношения талия-бедро определены ВОЗ: для женщин >0,85, для мужчин >0,9 [5]. Исследования показали, что оба метода одинаково хороши в оценке риска для здоровья [14]. Однако на практике легче измерить и оценить окружность талии, чем измерять окружность талии и бедер.

Что приводит к ожирению? Молекулярные механизмы, регулирующие потребление и расход энергии

Для того чтобы дать пациенту с избыточной массой тела или ожирением подходящие для него рекомендации по снижению веса, мы должны иметь представление о механизмах регуляции потребления пищи.

Поддержание массы тела включает в себя сложную систему гомеостаза. Генетические факторы, несомненно, играют важную роль и определяют различия в аппетите и массе тела [15]. Центральная нервная система (ЦНС), периферическая нервная система (ПНС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), адипоциты (включая бурую жировую ткань) и множество гормонов [например, лептин, грелин, глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), инсулин] взаимодействуют между собой, регулируя аппетит человека и потребление энергии организмом (рис. 1).

Table 1. Guidelines for the assessment of abdominal obesity

Таблица 1. Рекомендации по оценке абдоминального ожирения [9-12]

Страна/национальность	Окружность талии, см	
Европа. В США применяются критерии АТР III (102 см у мужчин; 88 см у женщин)	Мужчины	≥94 см
	Женщины	≥80 см
Южная Азия в составе китайской, малайской и азиатско-индийской популяции	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Китай	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Япония	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Этническое население Южной и Центральной Америки	Пользоваться рекомендациями для Южноазиатской популяции	
Тропическая Африка	Пользоваться данными для Европейцев	
Южное средиземноморье и средний восток (Арабы)	Пользоваться данными для Европейцев	

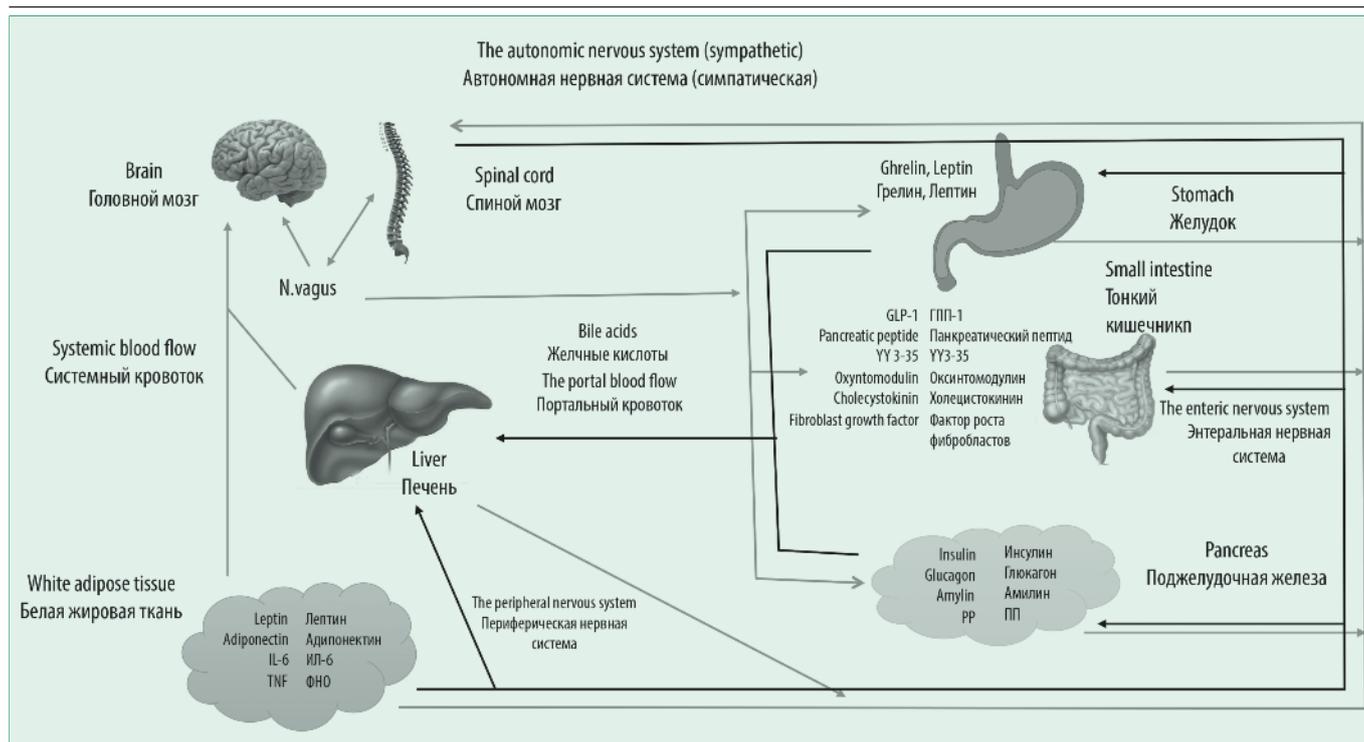


Figure 1. Mechanism of regulation of food intake (modified from [16])

Рисунок 1. Механизм регуляции потребления пищи (модифицировано из [16])

IL - interleukin; TNF - tumor necrosis factor; PP - pancreatic polypeptide; GLP-1 – glucagon like petid 1

ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ПП – панкреатический полипептид; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1

В регуляции потребления и расхода энергии участвует большое количество гормонов и нейротрансмиттеров, которые являются потенциальными молекулярными мишенями для лекарственных препаратов. Наиболее изучены из них: лептин, нейропептид Y, грелин, рецепторы серотонина, глюкагоноподобный пептид-1.

Лептин. Существуют редкие генетические нарушения в метаболизме лептина-меланокортина, которые могут приводить к ожирению. Пациенты с такими нарушениями испытывают интенсивное чувство голода и имеют нарушение чувства насыщения. Лечение таких пациентов заключается в инъекциях рекомбинантного человеческого лептина, которые значительно улучшают их состояние.

Однако основной функцией лептина служит передача сигнала о недостаточных запасах энергии. Если уровень лептина падает ниже определенной отметки (например, в результате диеты), это сигнализирует мозгу о недостатке энергетических запасов [15]. Диета часто приводит к обратной реакции системы гомеостаза, а именно – к повышению аппетита и снижению потребления энергии, что в дальнейшем приводит к набору веса. Уровень лептина ниже пороговой величины (а пороговый уровень лептина у пациентов с ожирением выше) вызывает чувство голода, стимулирует организм к запасанию энергии и приводит к набору веса [15]. В этом случае в качестве поддерживающей терапии у лиц,

которые снизили массу тела, могут быть полезны агонисты лептина. Они меняют метаболические, автономные, нейроэндокринные и поведенческие механизмы приспособления, способствующие набору веса.

Нейропептид Y (нейропептид гамма, NPY). NPY – это нейропептид, возбуждающий аппетит. Он играет важную роль во взаимодействии гипоталамуса и жировой ткани и является основным медиатором активации накопления энергии. В дугообразных ядрах гипоталамуса происходит синтез и секреция NPY в ответ на энергетический дефицит и возросшие метаболические потребности. Нейроны, синтезирующие NPY, участвуют в термогенезе в бурой жировой ткани посредством регуляции симпатического выброса. В настоящее время ведется разработка селективных антагонистов рецепторов NPY для лечения ожирения.

Грелин. Грелин – это белок, продуцируемый в основном нейроэндокринными клетками дна желудка и в меньшем количестве – ЖКТ. Действие грелина противоположно действию инсулина и лептина. Центрированно или посредством блуждающего нерва грелин активирует дугообразные нейроны гипоталамуса и потенцирует орексигенные сигналы (чувство голода) [15]. Его уровень повышается натощак и падает после еды. Грелин также усиливает чувство удовлетворения от пищи с большим содержанием жира или сладкой пищи, и это может приводить к переяданию. Учеными

ведется разработка антагонистов рецепторов грелина для лечения ожирения.

Рецепторы серотонина. Серотонин ЦНС обладает множеством эффектов, включая управление настроением, циркадными ритмами и приемом пищи (анорексигенный нейротрансмиттер). У серотонина есть 14 известных рецепторов, которые позволяют разработать селективные препараты для воздействия на них. Так, 5-HT_{2c} рецепторы играют важную роль в контроле над приемом пищи. Лорказерин – высоко специфичный агонист 5-HT_{2c} рецепторов, применяемый для лечения пациентов с ожирением в Европе и США [16].

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) секретируется L-клетками (совместно с PYY) в ЖКТ после поступления пищи. Белок, связывающийся с рецепторами GLP-1, стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона. Естественными лигандами, стимулирующими секрецию GLP-1, являются продукты, богатые белком, и моноглицериды, образующиеся из триглицеридов в процессе пищеварения. GLP-1 также стимулируется GLP-1 рецепторами, находящимися на блуждающем нерве. Они появляются в результате активации GLP-1 нейронов в ядре солитарного тракта. Данные о том, что GLP-1 действует как гормон насыщения, повлекло за собой серию исследований, которые позволили понять физиологию данного процесса. У людей с ожирением GLP-1 ассоциированное чувство сытости требует более высокой концентрации циркулирующего гормона по сравнению с тем, который необходим людям с нормальным весом [15]. Уровень GLP-1, способного вызывать чувство сытости, также превосходит таковой, требуемый для его инкретинового действия (например, стимуляции секреции инсулина). Стимуляция рецепторов GLP-1 в областях мозга снижает положительное подкрепляющее значение пищи и усиливает чувство сытости, отчасти путем противодействия эффектам грелина. Воздействие GLP-1 на ЦНС в большей степени, чем его периферическое действие (опорожнение желудка, секреция инсулина и подавление глюкагона) отвечает за его участие в формировании чувства насыщения [15].

GLP-1 имеет период полужизни менее 5 мин и разрушается ферментом дипептидил пептидазой-4. Центральное действие GLP-1, вероятно, обусловлено стимуляцией вагальных афферентных волокон. Рецепторы GLP-1 присутствуют в четвертом желудочке мозга, то есть там, где гематоэнцефалический барьер не полностью непроницаем. Таким образом, стабильные аналоги GLP-1 могут активировать эти рецепторы [15]. Длительно действующие агонисты рецепторов GLP-1 используются в лечении СД 2 типа более 10 лет. Для лечения ожирения недавно был одоб-

рен длительно действующий аналог GLP-1 – лираглутид [16].

Избыточный вес и ожирение = метаболический синдром и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний

Первое, что говорит врач своему пациенту с избыточной массой тела и ожирением: «Вам нужно похудеть». Чем же опасно ожирение?

Дело в том, что люди с ИМТ между 20 и 24,9 кг/м² имеют наиболее низкий риск смертности и заболеваемости, в то время как при ИМТ менее 18,5 кг/м² и ожирением 2 и 3 степени (ИМТ более 35 кг/м²) риск смерти значительно выше [4,8].

Результаты национального наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют о том, что в течение последнего десятилетия параллельно с ростом выявления ожирения среди мужчин в этой группе населения наблюдается увеличение распространенности артериальной гипертензии (АГ). Так, в 1993 г. АГ выявлялась у 33,7% мужчин, а к 2013 г. – у 41,9% мужчин, в то время как среди женщин наметилась тенденция к снижению распространенности АГ на 7,5% [4].

Данные многочисленных исследований показали, что ожирение связано с возникновением инсулинорезистентности, дислипидемии и системного воспаления, которые играют основную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17-19].

Адиipoциты и адипозная ткань – ключевые игроки в патогенезе инсулинорезистентности, связанной с ожирением. Висцеральная адипозная ткань секретирует различные провоспалительные цитокины, включая TNF-α и IL-6, что связано со снижением адипонектина – цитокина с противовоспалительными свойствами. В результате возникает состояние хронического воспаления. Недавние исследования свидетельствуют о том, что с того момента, как у висцеральных адипоцитов ограничивается возможность запасать жир, происходит уменьшение запасов липидов в адипозной ткани [15]. Это более выражено при ожирении. Впоследствии возникает эктопическое накопление липидов в неадипозной ткани, а именно – в печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, где из-за липотоксичности нарушается синтез инсулина.

Следствием висцерального ожирения является метаболический синдром (МС) – состояние, характеризующееся совокупностью факторов риска ССЗ и СД 2 типа. Основными диагностическими критериями являются: снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня триглицеридов (ТГ), глюкозы плазмы натощак, артериального давления (АД), абдоминальное ожирение (табл. 2).

По данным исследований Драпкиной О. М., Корневой О. Н. наиболее часто при МС встречаются сле-

Table 2. The main diagnostic criteria for metabolic syndrome (definition International Diabetes Federation) [11]

Таблица 2. Основные диагностические критерии метаболического синдрома (определение Международной федерации диабета) [11]

Критерий	Согласно новому определению IDF метаболический синдром диагностируется при наличии: центрального ожирения (определяется как окружность талии* в соответствии пороговыми величинами, установленными для разных этнических групп) плюс любые два следующих фактора: Пороговые значения
Окружность талии	Специфична для различных популяций (табл. 1)
Триглицериды	≥150 мг/дл или 1,7 ммоль/л
ЛПВП	мужчины <40 мг/дл или 1,04 ммоль/л; женщины <50 мг/дл или 1,3 ммоль/л
АД	≥130/≥85 мм рт.ст.
Глюкоза плазмы натощак	≥100 мг/дл или 5,6 ммоль/л
*При ИМТ >30кг/м ² , ожирение может быть установлено без измерения окружности талии	
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АД – артериальное давление	

дующие ассоциированные заболевания: АГ (88,3%); ИБС в виде стабильной стенокардии (35%); СД 2 типа (10%); атерогенная дислипидемия (51,7%); неалкогольный стеатогепатит (41,7%); желчнокаменная болезнь (20%) [17]. Также выделены несколько клинических вариантов МС: гипертонический, коронарный, диабетический, печеночный, желчнокаменный, дислипидемический и смешанный. В клинической практике преобладает смешанный вариант МС [17].

По данным мета-анализа Mottillo S. и соавт. метаболический синдром ассоциирован с повышенным риском ССЗ [отношение рисков (ОР) 2,35], смертности от ССЗ (ОР 2,40), всеми причинами смерти (ОР 1,58), инфарктом миокарда (ОР 1,99) и инсульта (ОР 2,27) [18].

Учитывая, что наиболее частой патологией у пациентов с МС является АГ, врачу следует уделять особое внимание контролю АД и подбору антигипертензивной терапии. По данным крупных клинических исследований как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), так и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин [19]. Так в крупном клиническом исследовании ONTARGET (участвовало более 25600 чел. из 40 стран, включая Россию) доказана эффективность телмисартана в дозе 80 мг в сутки, которая была сопоставима с рамиприлом в дозе 10 мг. продемонстрировано снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне его приема у пациентов с высоким риском ССЗ, в т.ч. с СД 2 типа в анамнезе [19]. Кроме того, по данным исследования ONTARGET и PROFESS/TRANSCEND телмисартан снижает риск развития новых случаев СД 2 типа [20]. У пациентов с уже имеющимся СД 2 типа телмисартан оказывает выраженное нефропротективное действие и замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации [19].

Важным отличием телмисартана от других препаратов этого класса является его способность влиять на

инсулинорезистентность. Благодаря тому, что телмисартан – это стимулятор PPAR-γ рецепторов, он активирует пролиферацию пероксисом и регулирует метаболизм липидов и глюкозы в клетке, оказывает антиоксидантное, антипролиферативное действие, уменьшает воспаление [21]. На фоне приема телмисартана пациентами с МС отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, гиперинсулинемии [21, 22]. У пациентов с ожирением терапия телмисартаном способствовала снижению массы тела на 5% за год и уменьшению объема жировой ткани [23].

Несмотря на десятилетия усилий, направленных на контроль АД, целевого уровня удается достичь лишь у трети пациентов. В настоящее время большинству пациентов с сопутствующей патологией (ожирение, МС, СД 2 типа и др.) предпочтительно назначение комбинации антигипертензивных препаратов. В ходе многочисленных исследований было показано, что комбинация БРА и блокаторов кальциевых каналов (БКК) является высокоэффективным способом контроля АД у большинства пациентов. Так, в исследовании TEAMSTA Severe комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг 1 раз в сутки обеспечивала значительно более выраженный гипотензивный эффект чем монотерапия. При этом 80% гипотензивного эффекта достигалось уже через 2 недели от начала терапии. Данная комбинация была изучена у различных групп пациентов, в т.ч. при тяжелой, неконтролируемой АГ, сопутствующем СД 2 типа, ожирении, МС. Применение комбинации телмисартана и амлодипина позволяет добиться снижения уровня АД и поддержания его целевых значений у больных высокого риска, включая пациентов с тяжелой АГ, СД 2 типа и ожирением [24].

Ожирение оказывает негативное воздействие практически на все системы организма человека. Оно снижает сосудистую реактивность и связано с возникновением атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция

коррелирует с повышением ИМТ, и может быть выявлена уже при первой степени ожирения (ИМТ 30-35 кг/м²) [18]. У пациентов с СД 2 типа, не леченных инсулином, при возрастании ИМТ усугубляются кардиоваскулярные факторы риска [18]. Повышенное систолическое и диастолическое АД и уровень ТГ коррелируют с повышенным ИМТ у пациентов с СД 2 типа [18, 25]. Уровень ЛПВП имеет обратную корреляцию с ИМТ [18]. Таким образом, наряду с назначением лекарственных препаратов, снижающих уровень глюкозы крови, АД и липидов, оптимальное лечение СД 2 типа должно быть направлено на снижение веса пациента и изменение уровня его физической нагрузки.

Выбор способа снижения веса

«Как похудеть, доктор?» – «Соблюдать диету и заниматься спортом!»

Какую же диету порекомендовать пациенту? И насколько она эффективна?

Любая диета, основанная на снижении потребления калорий, особенно в сочетании с повышенным расходом энергии (например, увеличение физической нагрузки), дает возможность пациенту снизить вес [15]. Наиболее спорным является вопрос, можно ли с помощью низкокалорийной диеты (например, 1000 ккал/день) постараться уменьшить вклад определенного источника калорий – например, жиров или углеводов. Низкоуглеводную диету рекомендуют пациентам с СД 2 типа, поскольку снижение потребления углеводов как часть низкокалорийной диеты влияет не только на снижение веса, но и имеет положительное воздействие на уровень глюкозы крови [15, 26]. К тому же, низкоуглеводная диета может предотвратить повторный набор веса.

Соблюдать диету сложно. Пациент должен быть мотивирован, вдохновлен на снижение веса. Должна быть разработана индивидуальная программа снижения веса, куда могут входить не только диета и физическая нагрузка, но и лекарственные препараты. В краткосрочной перспективе снижение веса часто успешно, но в долгосрочной перспективе многие люди, соблюдавшие диету, впоследствии набирают вес. Причин тому много. Так, снижение веса ведет к повышению чувства голода и аппетита и снижению чувства насыщения. Метаболические изменения могут провоцировать поведение, направленное на поиск пищи, и способствовать общему истощению организма, что также приводит к набору веса.

В исследовании LOOK AHEAD была проанализирована эффективность интенсивной смены образа жизни (диета и упражнения) и общепринятой диабетической поддержки и обучения пациентов с СД 2 типа [26]. Через 1 год пациенты из группы интенсивного вмешательства (коррекция образа жизни) потеряли 8,6% мас-

сы тела по сравнению с 0,7% в группе сравнения. Через 4 года процент потери массы тела в первой группе составил 6,15% и 0,88 во второй. Хотя к 8 году наблюдалась некоторое ослабление поддержания массы тела, среднее снижение массы тела в первой группе (4,7%) оставалось достоверно выше, чем во второй группе (2,1%) [26].

Каковы же преимущества такой программы по снижению веса? Через 1 год степень снижения веса коррелировала со значимым успехом в гликемическом контроле, контроле над систолическим и диастолическим АД и повышением уровня ЛПВП [26]. Достоверные улучшения наблюдались у тех, кто потерял больший процент массы тела (10-15%). К концу исследования в группе интенсивной смены образа жизни улучшились показатели гликемии, липидов и контроля АД [26]. Более того, у пациентов из этой группы отмечено улучшение сна, меньшее количество эпизодов недержания мочи, уменьшение депрессии, нефропатии, ретинопатии, симптомов артрита, улучшение мобильности, сексуальной функции и качества жизни в целом [26]. Использование лекарств и стоимость их для поддержания здоровья была ниже в первой группе [26]. Кардиоваскулярные события были низкими в обеих группах (7% и 3,13%) с недостоверным различием между группами [26].

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что даже умеренное снижение массы тела может приводить к устойчивому улучшению здоровья. Однако зачастую даже незначительное снижение веса может быть труднодостижимым только с помощью диеты и упражнений. Зачастую необходимо комбинировать диету и физические упражнения с лекарствами, снижающими вес [27]. Это необходимо для того, чтобы помочь пациентам похудеть и предотвратить или задержать развитие и усугубление патологии, связанной с ожирением.

Ожирение, метаболический синдром, а что дальше?

Последние несколько десятилетий доказано наличие причинно-следственной связи между ожирением и СД 2 типа [7, 8, 14, 25]. По данным прогнозов число людей с диабетом и преддиабетом будет неуклонно расти [5]. Лица, страдающие диабетом и ожирением, находятся в группе высокого риска относительно развития осложнений диабета и сопутствующей патологии [5, 8, 12]. Согласно рекомендациям, изданным в США по ведению пациентов с избыточной массой тела и диабетом, целесообразно проводить стратификацию риска развития заболеваний, ассоциированных с ожирением (СД 2 типа, АГ, ССЗ) (табл. 3) [13].

Это объясняет необходимость индивидуализованного подхода к лечению пациентов с ожирением и

Table 3. Classification of overweight and obesity by BMI, waist size and risk associated diseases (those specified in accordance with the ATRIII guidelines)

Таблица 3. Классификация избыточной массы тела и ожирения по ИМТ, ОТ и риску ассоциированных заболеваний (ОТ указана согласно рекомендациям АТРИИ)

	Риск заболевания СД 2 типа, АГ и ССЗ относительно нормального веса и окружности талии			
	ИМТ (кг/м ²)	Степень ожирения	Мужчины ≤102 см Женщины ≤88 см	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Недостаток массы тела	<18,5		----	----
Нормальная ^a	18,5–24,9		----	----
Избыточная масса тела	25,0–29,9		Повышен	Высокий
Ожирение	30,0–34,9	I	Высокий	Очень высокий
	35,0–39,9	II	Очень высокий	Очень высокий
Выраженное ожирение	≥40	III	Значительный	Значительный

^a Окружность талии больше пороговых величин также может являться маркером повышенного риска даже у лиц с нормальным весом

СД 2 типа. В настоящее время известно 11 классов лекарственных препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, 2 новых препарата для снижения массы тела, множество хирургических процедур. Врач и пациент имеют широкие возможности в выборе терапии. Для достижения успеха в лечении и подбора оптимальной терапии заболевания клиницист должен работать с пациентами, чтобы подобрать подходящую комбинацию препаратов, которая позволит пациенту успешно бороться не только с диабетом, но и с ожирением. Современные клинические рекомендации делают акцент на необходимость учета эффекта снижения веса у различных противодиабетических препаратов, применяемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [27,28]. Однако необходимо с осторожностью комбинировать препараты для снижения веса и противодиабетические препараты [28].

Так, в последние несколько лет в распоряжении клинициста появился новый класс противодиабетических препаратов – ингибиторы Na⁺-глюкозного транспортера 2 типа (SGLT2) – класс глюкозоснижающих препаратов с оригинальным инсулин-независимым способом действия, разработанный для лечения СД 2 типа. Они избирательно воздействуют на почки путем блокирования реабсорбции отфильтрованной глюкозы. Это приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и обеспечивает поддержание функции почек. Данный механизм обеспечивает хороший гликемический контроль, низкий риск гипогликемии, а также снижение массы тела благодаря осмотическому и диуретическому эффектам. По данным мета-анализа Scheen и соавт. канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин показали примерно схожую или даже лучшую эффективность в снижении глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина по сравнению с другими препаратами (метформин, сульфонилмочевин, ситаглиптином) [28].

Благодаря потере калорий, связанной с повышенной экскрецией глюкозы с мочой, лечение ингибиторами SGLT2 позволяет снизить вес больным с избыточной массой тела или ожирением. По данным мета-анализа 10 исследований канаглифлозин приводил к большему снижению массы тела по сравнению с плацебо (-2,8 кг) [28]. Канаглифлозин в дозе 300 мг/д обеспечивал более выраженное снижение массы тела, чем канаглифлозин в дозе 100 мг/д во всех исследованиях, где сравнивались обе дозировки. В обеих дозировках канаглифлозин приводил к достоверному снижению массы тела по сравнению с плацебо. Независимый и связанный со снижением веса механизмы способствовали снижению гликированного гемоглобина и систолического АД с помощью канаглифлозина: всего около 15% снижения гликированного гемоглобина и около 40% снижения САД зависели от потери веса [28]. Немного большая потеря веса наблюдалась на фоне приема канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг по сравнению с метформин у пациентов с СД 2 типа, леченных диетой и физической нагрузкой. По сравнению с глимеперидом, который способствует набору веса, канаглифлозин снижает его. Снижение веса, связанное с канаглифлозином, также показало некоторые преимущества над ингибитором DPP-4 ситаглиптином, который оказался нейтральным в плане воздействия на вес [28]. По данным 52-недельного исследования, сравнивающего канаглифлозин с глимеперидом, снижение массы тела на фоне приема канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг на 2/3 зависело от жировой ткани и на 1/3 – от тощей массы тела. Анализ распределения абдоминального жира с помощью компьютерной томографии показал более выраженное снижение процента висцеральной жировой ткани, по сравнению с подкожной.

По данным двух метаанализов 12 и 10 рандомизированных клинических исследований при приеме

дапаглифлозина отмечалось снижение массы тела на 2,10 и 1,63 кг, соответственно [28]. Кроме того, дапаглифлозин в дозе 10 мг обеспечивал большее снижение массы тела, чем в дозе 5 мг, хотя эта разница была мала и отмечалась не во всех исследованиях. При сравнении с плацебо пациентам, принимающим дапаглифлозин, удалось снизить массу тела в среднем на 1,92 кг. Однако в связи с наличием у дапаглифлозина диуретического эффекта, следует помнить о возможности снижения веса вследствие потери жидкости. По данным метаанализа Scheen и соавт. к 24 нед приема дапаглифлозин снижал общую массу тела в основном за счет уменьшения жировой массы, висцеральной жировой ткани и подкожной жировой ткани у лиц с СД 2 типа [28]. Эти же данные были получены через 102 нед. Кроме того, снижение массы тела на 2 кг способствовало снижению уровня HbA1 на 6% [28].

В метаанализе 10 плацебо контролируемых РКИ показано, что прием эмпаглифлозина приводил к умеренному, но достоверному снижению массы тела (-1,84-2,54 кг) [28]. Различий между дозами 10 и 25 мг эмпаглифлозина не выявлено. В исследовании EMPA-REG OUTCOME снижение массы тела у пациентов, принимавших эмпаглифлозин достигало 2,0 кг к концу исследования [29]. Это дает преимущества эмпаглифлозину перед препаратами сульфонилмочевины, которые способствуют набору массы тела, и ситаглиптином, который является нейтральным в этом отношении. Как при приеме канаглифлозина, дапаглифлозина, так и эмпаглифлозина снижение массы тела связано с уменьшением процента жировой ткани, преимущественно, висцеральной [28].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин по сравнению с плацебо приводил к значимому снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 38% ($P < 0,0001$), общей смертности на 32% ($P < 0,0001$) и риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% ($P = 0,0017$) [29]. При этом не было выявлено достоверных различий в частоте возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный) был зафиксирован в 4,8% пациентов в группе эмпаглифлозина и 5,4% в группе плацебо, а инсульт (фатальный и нефатальный) у 3,5% и 3,0% пациентов соответственно [29]. Больше количество пациентов в группе плацебо в течение исследования получали дополнительную сахароснижающую терапию (включая сульфонилмочевину, метформин, ДПП4, инсулин и др. препараты), антигипертензивные препараты (включая все основные классы: ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы, АК, диуретики), гиполипидемические препараты, дезагреганты и антикоагулянты.

Полученные результаты послужили основанием Европейскому обществу кардиологов рекомендовать

эмпаглифлозин к применению у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для профилактики развития сердечной недостаточности и продления жизни [30], а также для профилактики и снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском [31]. Другие классы препаратов для лечения СД 2 типа не оказывают положительного влияния на ССС. Так, тиазалидиндионы вызывают задержку натрия и воды, ухудшают течение сердечной недостаточности, повышают вероятность госпитализации и не рекомендованы пациентам с ХСН. Ингибиторы DPP4 (глиптины), которые повышают секрецию инкретина и стимулируют высвобождение инсулина, а также длительно действующие агонисты GLP-1, которые действуют как инкретин миметики, улучшают гликемический индекс, но не снижают, а даже могут повышать риск СС событий и ухудшать течение ХСН. Важно также отметить, что нет данных о безопасности глиптинов и GLP-1 аналогов у пациентов с ХСН [30].

Заключение

Таким образом, с появлением нового класса противодиабетических препаратов клиницист получил дополнительное оружие в борьбе с ожирением и диабетом, а также в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, связанных с этими заболеваниями.

Итак, основное, что следует помнить при встрече с пациентами, страдающими избыточной массой тела или ожирением – это то, что у них повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и их осложнений. В настоящее время в распоряжении врачей есть большой арсенал как немедикаментозных методов борьбы, так и лекарственных препаратов, позволяющих подобрать для каждого пациента индивидуальную программу лечения. Данные многочисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность применения комбинированной терапии у полиморбидных пациентов, страдающих избыточной массой тела или ожирением. Проблема избыточной массы тела и ожирения среди населения продолжает оставаться одной из ключевых. Дальнейшее изучение патофизиологии данного процесса, его молекулярных механизмов позволят создать новые более эффективные методы профилактики и лечения ожирения. В настоящее время в распоряжении врача уже есть арсенал эффективных как не медикаментозных, так и лекарственных средств. Снижение массы тела с помощью низкокалорийной диеты и поддержание АД в пределах целевых значений позволяют значительно снизить риск развития СД 2 типа и ССЗ. У пациентов с ожирением и/или СД 2 типа применение антигипертензивных препаратов с доказанным влиянием на инсулинорезистентность также способствует снижению массы тела и нормализации уровня глюкозы. Кроме того, гипо-

гликемические препараты нового класса (SGLT2) помимо нормализации и поддержания целевого уровня глюкозы в крови способствуют снижению массы тела и оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Данные многочисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность применения комбинированной терапии у полиморбидных пациентов, страдающих избыточной массой тела или ожирением.

References / Литература

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945):766-81.
2. Jahns L, Baturin A, Popkin BM. Obesity, diet, and poverty: trends in the Russian transition to market economy. *EJCN* 2003;57:295-1302.
3. IASO Reanalysis of RLMS 2005 Original Source: "Russia Longitudinal Monitoring survey, RLMS-HSE", conducted by HSE and ZAO "Demoscope" together with Carolina Population Center, University of North Carolina at Chapel Hill and the Institute of Sociology RAS. Available at: <http://www.cpc.unc.edu/projects/rlms-hse>. Checked by 10.08.2016.
4. Balanova Iu.A., Kontsevaia A.V., Shal'nova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilacticheskaya Meditsina* 2014;5:42-52. In Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина* 2014; 5: 42-52).
5. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N 311. Updated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Checked by 10.08.2016.
6. Larsson B, Svardssudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401-4.
7. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
8. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):379-84.
9. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, et al. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1996;64:685-93.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
11. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Brussels. 2006: 1-2. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf. Checked by 10.08.2016.
12. Simonova G.I., Mustafina S.V., Nikitin Y.P., Shcherbakova L.V. Waist circumference as indicator components of metabolic syndrome in the siberian population. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* 2014;13(2):88-94. In Russian (Симонова Г.И., Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Щербакова Л.В. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. *Бюллетень Сибирской Медицины* 2014;13(2):88-94).
13. National Institutes of Health. Guidelines on Overweight and Obesity: Electronic Textbook. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/obesity-guidelines/e_textbook/. Checked by 10.08.2016.
14. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract* 2010;4(3):171-81.
15. Astrup A, Cercato C, Van Gaal LF. Combating Obesity with Incretin Therapies: From Science to Clinical Practice CME. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880830>. Checked by 10.08.2016.
16. Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut* 2014;63:687-95.
17. Korneeva ON, OM Drapkina The pathogenetic relationship of hypertension and insulin resistance. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2006; 5 (61): 100-3. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. *Российский Кардиологический Журнал* 2006; 5(61): 100-3).
18. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-32.
19. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
20. Oparil S, Kjeldsen SE, Hedner T, Narkiewicz K. ONTARGET, TRANSCEND and PROFESS - Clarifying, confusing or misleading? *Blood Pressure* 2009; 18(1-2): 4-6.
21. Nedogoda S. PPAR-γ-activation – the key benefit of telmisartan and it's combination. *Atmosfera. Novosti Kardiologii* 2016; 1: 21-5. In Russian (Недогода С.В. PPAR-γ-активация – ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. *Новости Кардиологии* 2016; 1: 21-5).
22. Takagi H., Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol* 2012; 156(1): 92-6.
23. Nedogoda S., Chumachek E.V., Tsoma V.V. et al. Losartan versus telmisartan in overweight patients with arterial hypertension. *J Adv Clin Pharmacol* 2015; 2(1): 1-7.
24. Neutel J.M.; the TEAMSTA Severe HTN Study Investigators. Single-Pill Combination of Telmisartan / Amlodipine in Patients With Severe Hypertension: Results From the TEAMSTA Severe HTN Study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2012; 14 (4):206-15.
25. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402-24.
26. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. The Look AHEAD Research Group. *N Engl J Med* 2013; 369:145-54.
27. Cornell S., D'Souza J. Pharmacotherapy considerations in diabetes and obesity: setting patients up for success. *Postgrad Med* 2014;126(2):100-9.
28. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(12):1879-904.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
31. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(11):NP1-NP96.

Поступила: 11.07.2016

Принята в печать: 05.08.2016

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

И.Э. Денека, А.А. Светанкова, А.В. Родионов*

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

Несмотря на возможности современной фармакотерапии, более 80% пациентов с артериальной гипертензией не достигают целевого артериального давления. Помимо очевидных причин – низкой приверженности пациентов лечению и применение нерациональных схем терапии, существуют и другие объективные факторы риска резистентности. Рассмотрены три основные модифицируемые причины резистентной АГ, значение которых обычно недооценивается при работе с пациентами с трудно контролируемой гипертензией: ожирение, синдром обструктивного апноэ сна и первичный гиперальдостеронизм. Понимание этих механизмов резистентности и критериев их диагностики позволит улучшить результаты лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, приверженность лечению, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, гиперальдостеронизм.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):459-464

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464>

Resistant hypertension: epidemiology and risk factors

I.E. Deneka, A.A. Svetankova, A.V. Rodionov*

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

Despite the possibilities of contemporary pharmacotherapy, more than 80% of hypertensive patients do not achieve target blood pressure levels. Besides the obvious reasons – poor adherence of patients to treatment and non-rational therapy, there are other objective risk factors of resistance. Three main modifiable causes of resistant hypertension, that are often underestimated, are considered: obesity, obstructive sleep apnea syndrome and primary hyperaldosteronism. Understanding these mechanisms of resistance and their diagnostic criteria can improve the results of resistant hypertension treatment.

Keywords: arterial hypertension, resistant hypertension, compliance, obesity, obstructive sleep apnea syndrome, hyperaldosteronism.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):459-464

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rodionov@mma.ru

Введение

В России и зарубежных странах артериальная гипертензия (АГ) считается одним из самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения причиной 7,5 миллионов (12,8%) случаев смерти во всем мире является АГ [1]. По некоторым прогнозам распространенность АГ к 2025 г. будет достигать 29% [2]. Данные федерального мониторинга за 2003-2010 гг. свидетельствуют, что у 39,7% взрослого населения Российской Федерации уровень артериального давления (АД) выше целевых значений, при этом знают о наличии заболевания 81,1% больных [3]. К сожалению, даже адекватная, тщательно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет добиться нормализации АД и избежать осложнений, что влечет за собой потерю трудоспособности, инвалидизацию, а в масштабах страны – большие экономические и социальные потери [4]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в РФ за 2012-2013 гг. возросла до 44% [5].

Сведения об авторах:

Родионов Антон Владимирович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Светанкова Анастасия Александровна – аспирант той же кафедры

Денека Ирина Эдуардовна – клинический ординатор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Резистентной артериальной гипертензией (РАГ) называют состояние, при котором адекватная комбинированная терапия тремя антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик, в сочетании с изменением образа жизни и отказом от вредных привычек не приводит к достижению целевого АД (<140/90 мм рт. ст.). Важно отметить, что все препараты должны назначаться в оптимальных терапевтических дозах [6-8].

На сегодняшний день РАГ можно назвать наиболее изучаемой проблемой современной «гипертензиологии». Изучение эпидемиологии затруднено прежде всего тем, что не всем пациентам исходно назначают адекватную антигипертензивную терапию [9]. По данным отечественных исследований целевых значений АД на фоне лечения достигают не более 15% больных [10]. Кроме того, больных РАГ редко включают в крупные многоцентровые исследования, направленные на изучение моно- или двухкомпонентной терапии. В итоге – истинная распространенность резистентности неизвестна. То же относится и к статистике, касающейся основных факторов риска РАГ [11].

Согласно результатам исследования NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), посвященного оценке питания и состояния здоровья населения США, в 2007-2008 гг. распространенность РАГ составляла 20,7% от общего числа гипертоников, тогда как в 2003-2004 гг. этот показатель составлял лишь 8,9%. В исследовании также показано увеличение риска РАГ у мужчин, у людей старшего возраста, при на-

личии ожирения, а также у лиц афро- и латиноамериканского происхождения [12].

По итогам ретроспективного когортного исследования, проведенного при поддержке Американской Ассоциации Сердца (АНА) в 2002-2006 гг., среди 205750 больных с АГ через 1,5 года от начала наблюдения резистентность к терапии констатирована у 1,9% пациентов [13]. В основном это были мужчины, лица старшей возрастной группы и больные, страдавшие сахарным диабетом. Также авторы пришли к выводу, что развитие РАГ в исследуемой популяции больных было ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [относительный риск (ОР) 1,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,33-1,62] [14].

Помимо истинной резистентности известную проблему представляет плохой контроль АД, связанный с использованием неадекватных схем лечения и некомплаентностью больных. В отечественной популяции, по данным С.А. Шальной (2002), АГ в России (Московская область) контролируется должным образом только у 5,6% больных [10].

По данным К. Wolf-Maier и соавт. (2004) показатель достижения целевого АД в разных странах также невысок – он составляет 29% у жителей США, 17% у жителей Канады и не превышает 10% в странах Западной Европы [15].

Учитывая исследуемую популяцию и проведенное медицинское обследование, распространенность РАГ составляет 5-30% в общей популяции пациентов с АГ, но вероятно, что истинная ее распространенность – около 10% [14,16,17].

Весьма условная классификация резистентной АГ была предложена в 1988 г. Frolich E.D. [18].

Резистентность, связанная с лечащим врачом

Под «резистентностью, связанной с лечащим врачом», подразумевается применение неоптимальных, нерациональных схем, использование неадекватных доз антигипертензивных препаратов, недоучет возможных межлекарственных взаимодействий, а также неточная формулировка клинического диагноза.

Резистентность, связанная с пациентом

Отсутствие приверженности к лечению, некомплаентность – важнейшая причина недостижения целевого АД. Сюда же следует отнести неготовность пациента к модификации образа жизни (избыточное потребление поваренной соли, злоупотребление алкоголем, курение и т.д.). Не стоит забывать и о развитии побочных эффектов от приема препаратов.

Собственно резистентная артериальная гипертензия

К собственно РАГ E.D. Frolich отнес псевдогипертензию («гипертония белого халата», нарушение техники измерения АД), псевдотолерантность (одна из причин –

избыток поваренной соли в питании пациента) и истинную РАГ.

Истинная РАГ может быть обусловлена как гиперактивацией прессорных механизмов (например, при симптоматических АГ или при генетически детерминированных ферментативных дисфункциях ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелия), так и внешними причинами, например, одновременным длительным приемом препаратов, способствующих развитию АГ (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, циклоспорин, препараты эритропоэтина, оральные контрацептивы, симпатомиметики, антидепрессанты и др.) [19].

Наиболее распространенные причины РАГ как проявление симптоматических АГ – это синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), первичный гиперальдостеронизм, паренхиматозные заболевания почек, стеноз почечных артерий, гиперкортицизм. Эти состояния требуют дополнительной диагностики и специфического лечения основного заболевания.

Самая «загадочная» ситуация – это истинная первичная РАГ при отсутствии вторичных причин повышения АД, которая наблюдается у 5-15% больных. Ее причины до сих пор остаются предметом дискуссии. Рассматриваются вопросы, в том числе, о генетической природе резистентности [20].

Факторы риска резистентной артериальной гипертензии

В 2013 г. Европейское общество по гипертонии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) опубликовали рекомендации по диагностике и лечению АГ, в которых отмечено, что основными факторами риска развития резистентности к терапии являются ожирение и недостаток физической активности, избыточное потребление натрия и злоупотребление алкоголем, гиперальдостеронизм, СОАС, сахарный диабет, а также недиагностированные необратимые поражения органов-мишеней и вторичные формы АГ, обусловленные хронической почечной недостаточностью, стенозом почечной артерии, феохромоцитомой, первичным гиперальдостеронизмом, гипертириозом [7].

Наибольший интерес на сегодняшний день представляют такие предикторы развития РАГ, как ожирение, гиперальдостеронемия и СОАС. Подробнее рассмотрим эти факторы.

Ожирение и резистентная артериальная гипертензия

Известно, что ожирение, особенно его абдоминальная форма, является одним из важнейших факторов риска АГ. Согласно результатам исследования NHANES распространенность АГ в популяции пациентов с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² (с поправкой на воз-

раст) составляет около 14%, тогда как у лиц с ИМТ > 30 кг/м² распространенность приближается к 40% [21, 22]. Снижение массы тела у пациентов с РАГ на 10 кг и более приводит к уменьшению САД в среднем на 6 мм рт. ст., а ДАД – на 4,6 мм рт. ст. [23]. Регулярные аэробные нагрузки также способствуют профилактике АГ. Например, F. Dimeo с соавт. разделили 50 пациентов с РАГ на две группы: в одной группе пациенты принимали антигипертензивную терапию и выполняли упражнения на беговой дорожке, во второй – только принимали гипотензивные препараты. В группе с физической нагрузкой САД в дневное время по данным суточного мониторинга АД снизилось на 6 ± 12 мм рт. ст., ДАД – на 3 ± 7 мм рт. ст. ($p=0,03$) [24].

Сочетание АГ и ожирения нередко сопровождается сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, у таких больных чаще развиваются гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия и почечная гиперfiltrация [25].

Патофизиологическая связь между висцеральным ожирением и РАГ основана на нарушении сбалансированной работы РААС и системы натрийуретического пептида (НУП). Эти две системы поддерживают в организме оптимальное равновесие концентраций натрия и калия, объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД. При ожирении у больных нарушено функционирование РААС, что проявляется уменьшением экскреции натрия почками, увеличением ОЦК и повышением активности симпатической нервной системы. Более того, сдавление мозгового вещества почек избыточной жировой тканью (такое состояние называют почечным стеатозом, по аналогии с печеночным), может также способствовать задержке натрия [26].

Как известно, НУП типа А (предсердный, atrial) и В (мозговой, brain) являются гормонами, напрямую воздействующими на проксимальные извитые каналцы нефрона, что ведет к повышению диуреза, натрийуреза, снижению АД и ОЦК. Также натрийуретические пептиды вызывают вазодилатацию путем увеличения синтеза циклического гуанозинмонофосфата, их вторичного клеточного посредника, являющегося медиатором секреции оксида азота [27].

В нескольких поперечных эпидемиологических исследованиях, проведенных в Италии, отмечено снижение активности системы сердечного НУП у пациентов, страдающих ожирением, что теоретически могло приводить к развитию резистентности. Установлено, что жировая ткань синтезирует много рецепторов НУП типа А и С, которые обычно экспрессируются совместно. Рецептор НУП типа С связывается с НУП, который после поглощения клеткой подвергается протеолизу. Этот факт дает возможность предположить повышенное выведение НУП в этой ткани (следствие увеличения экспрессии НУП типа С на адипоцитах) [28].

Не так давно был описан подавляющий эффект НУП типа А на пролиферацию человеческих дифференцированных преадипоцитов и зрелых адипоцитов. Высказываются предположения, что НУП способны уменьшать объем жировой клетчатки [29].

Хорошо известно, что ожирение, особенно при наличии у пациента метаболического синдрома, ассоциировано с повышением активности симпатической нервной системы. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было показано, что с увеличением ИМТ и окружности талии повышается экскреция норадреналина с мочой. Повышение симпатических влияний также приводит к увеличению секреции ренина почками [30].

Свойством повышать симпатические влияния в организме обладает ряд медиаторов, в первую очередь, альдостерон. Повышение концентрации альдостерона в плазме приводит к дисфункциям нервной и сердечно-сосудистой систем, что провоцирует развитие АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), а также приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Стойкое повышение АД связано с типичным действием альдостерона: задержкой натрия и увеличением ОЦК. Примечательно, что у больных с РАГ без первичного гиперальдостеронизма часто отмечается повышение уровня альдостерона в плазме и экскреции альдостерона с мочой, а также увеличение ОЦК по сравнению с нормотониками [31].

Данные, полученные в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring, USA, 2009), свидетельствуют, что повышенный уровень альдостерона плазмы также является значимым фактором риска метаболического синдрома [32]. Снижение веса у больных ожирением ведет к снижению концентрации альдостерона в плазме. Хотя данную закономерность могут обеспечивать несколько механизмов, одно из возможных объяснений заключается в том, что адипоциты могут синтезировать минералокортикоидный рилизинг-фактор.

В клинической практике больным РАГ, ассоциированной с ожирением, с целью увеличения экскреции натрия целесообразно дополнительно назначать диуретики. Также, важную роль в лечении АГ играют антагонисты альдостерона [32]. Ведутся активные исследования по разработке новых препаратов – селективных агонистов рецепторов НУП типа А и блокаторов рецепторов НУП типа В в жировой ткани. Возможность медикаментозно повысить активность системы НУП может оказаться перспективным способом преодоления резистентности к антигипертензивной терапии [33].

Резистентная артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ во сне

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что СОАС и АГ очень часто являются коморбидными состояниями [34].

СОАС – это заболевание, которое характеризуется повторяющимся спадением верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к уменьшению или прекращению прохождения воздушного потока, вызывает гипоксемию, прерывая сон [35].

Впервые связь между СОАС и АГ была обнаружена в Висконсинском когортном исследовании. Авторы наблюдали 709 пациентов с нормальным АД на протяжении четырех лет. Исследование показало, что у пациентов с умеренным и тяжелым СОАС (индекс апноэ-гипопноэ более 15 в час) АГ развивалась в 3,2 раза чаще по сравнению с пациентами без СОАС [34].

Многие рандомизированные контролируемые исследования, в т.ч. Faccenda (68 пациентов), Dimsdale (39 пациентов), Barbe (55 пациентов), Pepperell (95 пациентов), Monasterio (125 пациентов), подтверждают связь между СОАС и развитием АГ. Доказано, что уже через неделю лечения СОАС методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) наблюдается снижение как систолического, так и диастолического АД [36]. Применение СИПАП-терапии у пациентов с СОАС значительно снижает риск впервые возникшей АГ [37], в то время как за 12 лет наблюдения за пациентами с нормальным уровнем АД и СОАС существенно увеличивался риск развития АГ [38].

Интересны результаты аналитического исследования «случай-контроль», проведенного в 2004-2006 гг. в Бразилии. В основную группу вошли 63 пациента с РАГ, а в группу контроля – 63 пациента с медикаментозно контролируемой АГ. У 45 исследуемых из основной группы (71%) был выявлен СОАС, в то время как в группе контроля заболевание диагностировали только у 24 (38%) исследуемых ($p < 0,001$). Показано, что СОАС в высокой степени и независимо ассоциирован с РАГ (отношение шансов 4,8). Таким образом, исследователи пришли к выводу, что СОАС следует рассматривать как достоверный фактор риска РАГ [39].

На протяжении четырех лет Peppard P.E. с соавт. наблюдали 21709 пациентов. Авторы показали, что вероятность развития АГ через 4 года была прямо пропорциональна исходной тяжести СОАС. Таким образом, нарушения дыхания во время сна могут рассматриваться как этиологические факторы развития АГ [40].

При СОАС основными патофизиологическими факторами, ассоциированными с колебаниями системного АД, а также давления в легочной артерии и частоты пульса, считаются преходящая гипоксия и ответные пробуждения. Гипоксия обуславливает активацию большого числа нервных, гуморальных, метаболических и воспалительных механизмов, приводящих к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому СОАС, помимо АГ, в том чис-

ле резистентной, может быть независимым фактором риска легочной гипертензии, различных нарушений ритма и проводимости, ИБС и хронической сердечной недостаточности [41].

Известно, что сам акт дыхания подавляет активность симпатической нервной системы (СНС). В отсутствие дыхания угнетения СНС не происходит. Таким образом, во время эпизодов апноэ вследствие усиления симпатической импульсации наблюдается выраженная вазоконстрикция и увеличение сердечного выброса, что, в свою очередь, приводит к резкому подъему АД [42]. Также известно, что СОАС вызывает активацию РААС, что в свою очередь приводит к задержке жидкости и отеку парафарингеальных тканей, усугубляя течение СОАС. Предполагается, что прием эплеренона способствует не только снижению АД, но и эпизодов аноэ/гипопноэ. Пациенты с РАГ и СОАС ($n=31$) в течение 3-х мес ежедневно принимали 50 мг эплеренона наряду с другими антигипертензивными препаратами. По окончании исследования авторы показали значительное снижение индекса апноэ/гипопноэ, уровня АД, уменьшение окружности шеи и артериальной жесткости [43].

К сожалению, в большинстве случаев СОАС остается недиагностированным. Американская ассоциация апноэ сна, подтверждает, что по самым оптимистичным оценкам в США этот синдром выявляют только у 50% пациентов, в других же странах гиподиагностика достигает 80-90%. Причины редкого выявления заболевания заключаются в низкой информированности врачей о причинах развития заболевания, методах ранней диагностики СОАС и современных методах лечения болезни [44].

Самые частые симптомы СОАС – храп во время ночного сна и сонливость в дневное время суток. Жалобы пациента на дневную сонливость зачастую не могут позволить разграничить истинную сонливость и утомляемость. В таких случаях рекомендуют применять шкалу для выявления сонливости Epworth (Epworth Sleepiness Scale) и шкалу утомляемости (Fatigue Severity Scale). Эти шкалы могут применяться при обследовании пациентов терапевтического и кардиологического стационаров, они просты в применении, а их заполнение не занимает много времени. Следует помнить, что высокие баллы, полученные по данным шкалам, лишь относят больного в группу риска развития СОАС, что должно побудить лечащего врача продолжить обследование пациента.

Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография в специальной лаборатории сна, регистрирующая количество эпизодов апноэ и гипопноэ, ороназальный поток воздуха, ЧСС, насыщение гемоглобина кислородом, дыхательные движения грудной и брюшной стенок [34,45].

Резистентная артериальная гипертензия и первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, который развивается в результате гиперпродукции альдостерона в корковом слое надпочечников. Секреция альдостерона в этом случае полностью или частично автономна по отношению к РААС, что обуславливает возникновение низкорениновой АГ [46].

Синдром ПГА диагностируют приблизительно у 10-12% пациентов с РАГ. В исследовании Douma S. с соавт. ПГА при РАГ встречается в 11,3% случаев [47]. Похожие результаты получены в российском многоцентровом исследовании РЕГАТА, среди вторичных форм АГ в 15,8% случаев диагностирован ПГА [48]. У больных с ПГА развивается тяжелая резистентная систоло-диастолическая АГ. Назначение тиазидных или петлевых диуретиков зачастую приводит к нарастанию слабости и к развитию или усугублению гипокалиемии (<3,0 ммоль/л) [49].

Скрининговым методом диагностики ПГА является определение соотношения между концентрацией альдостерона плазмы (КАП [нг/мл]) и активностью ренина плазмы (АРП, [нг/мл/час]). Диагноз ПГА подтверждается в том случае, если коэффициент КАП/АРП >50. При получении результатов анализа в пределах 25-50 проводят последующие функциональные пробы (проба с натриевой нагрузкой, проба с флудрокортизоном, проба с каптоприлом) [50]. Согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества коэффициент более 30 подтверждает диагноз ПГА [51].

Важно отметить, что еще недавно диагностическая концепция при подозрении на ПГА строилась на убеждении, что углубленное обследование показано только больным с гипокалиемией, что приводило к гиподиагностике заболевания. Исследования последних лет продемонстрировали, что до 50% случаев ПГА могут протекать с нормальным уровнем калия в сыворотке и до 30% – с допустимыми значениями концентрации альдостерона. Таким образом, определение альдостерон-ренинового отношения показано всем больным с РАГ [52,53].

Существует традиционная точка зрения, что альдостерон действует исключительно на транспортные эпителиальные клетки в дистальных отделах нефронов почек. Однако минералокортикоидные рецепторы были обнаружены также в фибробластах миокарда и гладкомышечных клетках сосудов.

Недавние исследования института Алабамы показали, что альдостерон оказывает мощное воздействие на кровеносные сосуды независимо от регуляции солевого и водного баланса. У пациентов с РАГ альдостерон уменьшает биологическую активность оксида азота в сосудистой системе, что приводит к артериальной вазо-

констрикции, поддерживая, таким образом, тесную связь между избытком альдостерона и нарушением функции эндотелия. Известен также провоспалительный ответ сердечно-сосудистой системы и почек на влияние избыточного уровня альдостерона, в результате чего его длительное воздействие может привести к сосудистому фиброзу [54].

В последние годы все чаще делается упор на включение в многокомпонентную антигипертензивную схему лечения антагонистов минералокортикоидных рецепторов – эплеренона или спиронолактона даже при отсутствии ПГА [55]. При анализе исследований, опубликованных за последние 3 года, в т.ч. исследования PATHWAY-2, была показана значительная эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в отношении снижения уровня АД, включая РАГ [56]. Nishizaka с соавт. провели проспективное исследование влияния низких доз спиронолактона у пациентов с РАГ, которые принимали стандартную терапию, включающую диуретики и ингибиторы АПФ и/или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА). По истечении шестимесячного наблюдения отмечалось снижение АД на 25/12 мм рт. ст. [57].

Charman с соавт. оценили влияние спиронолактона в качестве препарата четвертой линии у 1411 пациентов с РАГ, участвовавших в Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Средняя доза спиронолактона составляла 25 мг 1 р/д. После 1,5 лет наблюдения среднее снижение АД у пациентов составило 22/10 мм рт. ст. [58].

Заключение

Проблема РАГ весьма актуальна во всем мире. Несмотря на пристальное внимание мирового кардиологического сообщества, пока остается больше вопросов, чем ответов. В Российской Федерации интерес к РАГ только начинает развиваться. Нет объективных данных о распространенности болезни и превалирующих факторах риска ее развития, а также четких клинических рекомендаций по лечению заболевания, нет и четких стандартов обследования этих пациентов, что обуславливает гиподиагностику вторичных АГ.

В последние годы появляются новые перспективные методы немедикаментозного лечения заболевания (почечная симпатическая денервация, стимуляция каротидного синуса), но число больных неуклонно растет. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные на изучение эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения РАГ.

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. Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
3. Oganov RG, Timofeev TN, Koltunov IE Epidemiology of arterial hypertension in Russia. the federal monitoring results of 2003-2010. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (1): 9-13. In Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2011; 10(1): 9-13).
4. Shlyakhto E., ed. Resistant hypertension. St. Petersburg: Nauka; 2011. In Russian (Шляхто Е.В., ред. Резистентная артериальная гипертензия. СПб.: Наука; 2011).
5. Boytsov SA, Balanova JA, Shalnova SA. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies essay. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 14 (4): 4-14. In Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2014; 14(4): 4-14).
6. Calhoun D. A., 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. *Circulation* 2008; 117(25): e510-26.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159-219.
8. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27(11): 2121-58.
9. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV. Resistance and uncontrolled hypertension: the problem of the XXI century. *Farmateka* 2011; 5: 8-13. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. Фарматека 2011; 5: 8-13).
10. Shalnova SA. Problems of treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003; 3: 17-21. In Russian (Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2003; 3: 17-21).
11. Pimenta E., Calhoun D. A. Resistant Hypertension: Incidence, Prevalence, and Prognosis. *Circulation* 2012; 125(13): 1594-96.
12. Roberie D.R., Elliott W.J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 386-91.
13. American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2005; 113(6): 898-918.
14. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125(13): 1635-42.
15. Wolf-Maier K., Cooper R. S., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *J Hypertension* 2004; 43(1): 7-10.
16. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57(5): 898-902.
17. Fagard R.H. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98(3): 254-61.
18. Frolich E.D. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(3): 67-70.
19. Rossi G. P., Seccia T. M., Maniero T. M. et al. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011; 29(12): 2295-309.
20. Cruz-Gonzalez L., Corral E., Sánchez-Ledesma M. et al. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9: 35.
21. Roberie D.R., Elliott W.J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 386-91.
22. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M. et al. Joint statement of the European Association for the study of obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 1047-55.
23. Aucott L., Poobalan A., Smith W.C. et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45(6): 1035-41.
24. Dimeo F., Pagonas N., Seibert F. et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60(3): 653-8.
25. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113(6): 898-918.
26. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15(14): 2727-9.
27. Sarzani R., Salvi F., Dessi-Fulgheri P. et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26(5): 831-43.
28. Pivovarova O., Gögebakan Ö., Klötting N. et al. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): E731-9.
29. Bordicchia M., Liu D., Amri E.Z. et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012; 122(3): 1022-36.
30. Pieterse C., Schutte A.E., Mels C. et al. Carotid cross-sectional wall area is significantly associated with serum leptin levels, independent of body mass index: the SABPA study. *Hypertens Res* 2012; 30: 130.
31. Pieterse M., Jansen I., Jan A. H. et al. Drug Mechanisms to Help in Managing Resistant Hypertension in Obesity. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(4): 220-5.
32. Lieb W., Pencina M. J., Lanier K.J. et al. Association of parental obesity with concentrations of select systemic biomarkers in nonobese offspring: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2009; 58(1): 134-7.
33. Machowska A., Juszcak K., Novak P. et al. The natriuretic peptide neurohormonal system modulation by vasopeptidase inhibitors-the novel therapeutical approach of hypertension treatment. *Folia Med Cracov* 2009; 50(3-4): 35-42.
34. Calhoun D. A. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 189-95.
35. Sydney V., Montesi M.D., Ednan K. et al. Biomarkers of sleep apnea. *Chest* 2012; 142(1): 239-45.
36. Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumruslers C., Logan A.G. et al. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of Hypertension* 2009; 27(7): 1439-45.
37. Marin J. M., Agusti A., Villar I. et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-76.
38. Barbe F., Duran-Cantolla J., Sanchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
39. Gonçalves S. C., Martinez D., Gus M. et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case control study. *Chest* 2007; 132: 1858-62.
40. Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
41. Demeđe M., Pandey A., Zizi F. et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 340929.
42. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *Journal of postgraduate medicine* 2011; 57(2): 168-75.
43. Krasinska B., Miazga A., Cofta S. et al. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(5): 330-9.
44. Cereda CW, Ramisier R, Manconi M, et al. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke: the role of sleep-disordered breathing. *Stroke* 2013; 44:1175.
45. Vein AM, Elgulashvili TS, Polouektov MG. Sleep apnea and other breathing disorders associated with sleep: clinical features, diagnosis and treatment. Moscow: Eidos Media; 2002. In Russian (Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика и лечение. Москва: Эйдос Медиа; 2002).
46. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 63: 3266-81.
47. Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-26.
48. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV, on behalf of the researchers. Register resistant hypertension - Resistant Hypertension arterial (REGATTA) research program. *Consilium Medicum* 2009; 11 (10): 5-9. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. Регистр резистентной артериальной гипертензии – Резистентная Гипертензия Артериальная (РЕГАТА): программа исследования. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 5-9).
49. Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22(5): 863-9.
50. Sabbadin C., Fallo F. Hyperaldosteronism: Screening and Diagnostic Tests. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(2): 69-72.
51. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266-81.
52. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21(11): 2149-57.
53. Baranova EI OO Bolshakova, Berkovich OA Blockade of aldosterone. The new strategy of treatment of resistant hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2008; 14 (3): 203-10. In Russian (Баранова Е.И., Большакова О.О., Беркович О.А. Блокада альдостерона. Новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии. *Артериальная Гипертензия* 2008; 14(3): 203-10).
54. Pisoni R., Acelayado M.C., Calhoun D.A. et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26(8): 502-6.
55. Kumar N., Calhoun D.A., Dudenbostel T. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control* 2013; 22(6): 139-51.
56. Narayan H., Webb D.J. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(5): 34.
57. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(1 Pt 1): 925-30.
58. Chapman N., Dobson J., Wilson S. et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.

Поступила: 08.07.2016

Принята в печать: 11.08.2016

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: НЕ ВСЕ МЕЧТЫ СБЫВАЮТСЯ

Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская*

Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная тахикардия, выявляемость которой в популяции составляет 1-2%. Неклапанная ФП увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5-7 раз. Более 50% тромбоемболий, источником которых является сердце, связано с неклапанной ФП. Поэтому профилактика ишемического инсульта и системных эмболий является одной из основных задач в лечении ФП. Длительное время для их профилактики привлекались в основном оральные антикоагулянты из группы антагонистов витамина К, чаще всего варфарин. В связи с известными недостатками применения варфарина, для клинической практики очень важным явилась разработка новых оральных антикоагулянтов (НОАК). В статье представлен современный взгляд на преимущества НОАК, показания и противопоказания к их применению. Дан анализ международных рекомендаций по их использованию в различных клинических ситуациях. Вместе с тем в статье разбираются некоторые дискуссионные вопросы антитромботической терапии НОАК при ФП, и высказывается точка зрения авторов на результаты ряда исследований в этой области клинической аритмологии. В настоящее время, по мнению авторов, целесообразно говорить о дифференцированном подходе к назначению НОАК, который зависит от целого комплекса клинических факторов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а не сравнивать эти антикоагулянты по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются некорректными, а иногда они явно далеки от принципов медицинской этики.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатран, апиксабан, ривароксабан, риск тромбоемболических осложнений, риск кровотечений.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):465-470

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470>

Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true

Yu.A. Bunin, S.V. Miklishanskaya*

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

Atrial fibrillation (AF) – is the most common tachyarrhythmia, which is diagnosed in 1-2% of the population. Non-valvular AF increases the risk of ischemic stroke in 5-7 times. More than 50% of thromboembolism originating from the heart is associated with non-valvular AF. Therefore, prevention of ischemic stroke and systemic embolism is one of the main aims of AF treatment. For a long time for prevention of them oral anticoagulants were used mainly from the group of vitamin K antagonists, most often warfarin. In connection with the known disadvantages of warfarin use, the elaboration of new oral anticoagulants (NOAC) became very important in clinical practice. The article presents a contemporary view of the advantages of the NOAC, indications and contraindications for their use. The international recommendations on their use in different clinical situations are analyzed. At the same time, the article deals with some questionable matters of antithrombotic therapy with NOAC at AF and authors give their point of view on a number of studies in the field of clinical arrhythmology. Currently, according to the authors, it is appropriate to speak of a differentiated approach to the appointment of the NOAC, that depends on a whole range of clinical factors, and the results of laboratory and instrumental investigations, rather than to compare these anticoagulants on the principle of "better or worse", as these estimates are not correct, and sometimes they are clearly far from the principles of medical ethics.

Keywords: atrial fibrillation, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, the risk of thromboembolic complications, the risk of bleeding.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):465-470

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470>

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): kvant83@list.ru

Введение

Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5-7 раз, а при митральном стенозе с ФП он возрастает в 12-14 раз. Более 50% тромбоемболий, источником которых является сердце, связано с неклапанной ФП. Около 45% ишемических инсультов при ФП фатальные или сопровождаются тяжелыми неврологическими нарушениями. Низкий риск инсульта (около 1% в год) у больных моложе 60 лет с идиопатической ФП [1,2].

В Европе и США мнения экспертов в необходимости использовать шкалу CHA₂DS₂VASc для оценки риска тромбоемболических осложнений при ФП совпадают.

Однако в последнее время появились некоторые новые данные, указывающие на недостаточную объективность данной шкалы в связи с тем, что она при прогнозировании ишемического инсульта и эмболий в большой круг кровообращения не учитывает фактор продолжительности аритмии. Так, анализ течения заболевания у 6563 больных с ФП, проведенный Vanassche T. с соавт. [3], показал значимое увеличение риска ишемического инсульта у больных с персистирующей и постоянной формами ФП по сравнению с пароксизмальной ФП (p=0,02 и p<0,001, соответственно) при сопоставимых уровнях его риска по шкале CHA₂DS₂VASc. Это может иметь принципиальное значение, особенно в тактике ведения больных с персистирующей и постоянной формами ФП и низким риском тромбоемболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc. Очевидно, необходимо подтверждение данных, полученных Vanassche T. с соавт., прежде чем начать применять их в клинической практике.

Сведения об авторах:

Бунин Юрий Андреевич – д.м.н., профессор кафедры кардиологии РМАПО

Миклишанская Софья Владимировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Table 1. Indications and contraindications for NOAC in patients with AF, combined with heart valves disorders and the hypertrophic cardiomyopathy [adapted from 4]

Таблица 1. Показания и противопоказания к назначению НОАК у больных с ФП, сочетающейся с патологией клапанов сердца и гипертрофической кардиомиопатией [адаптировано по 4]

Состояние	Примечание
Назначение НОАК абсолютно противопоказано	
Механические протезы клапанов сердца	
Митральный стеноз (средней тяжести и тяжелый)	
Назначение НОАК возможно	
Пороки других клапанов (средней тяжести и тяжелые)	
Тяжелый аортальный стеноз	Мало данных. У большинства проводится вмешательство
Биологические протезы клапанов сердца ^a	Исключая первые 3 мес после операции
Пластика митрального клапана ^a	Исключая первые 3-6 мес после операции
Чрескожная транслюминальная аортальная вальвулопластика и транскатетерная имплантация аортального клапана (PTAV и TAV)	Нет проспективных наблюдений
Гипертрофическая кардиомиопатия	Нет проспективных наблюдений

^aВ США назначение НОАК не рекомендуется

Шкала HAS-BLED [1] используется для оценки риска кровотечений у больных с ФП. Длительное время для профилактики ишемического инсульта при ФП применялись, в основном, пероральные антикоагулянты из группы антагонистов витамина К (АВК) и, чаще всего, производные кумарина – аценокумарол и варфарин. Оптимальное соотношение эффективности лечения и случаев тяжелых кровотечений достигается при них, когда уровень международного нормализованного отношения (МНО) находится в пределах 2,0-3,0. К недостаткам АВК надо отнести необходимость регулярного контроля МНО, влияние на их эффективность ряда лекарственных препаратов и пищевых продуктов. В последние годы выявлены генетические факторы, которые оказывают воздействие на метаболизм варфарина и могут существенно осложнить подбор адекватной дозы препарата. В связи с этим для клинической практики чрезвычайно важным является разработка новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), которые обладали бы большей эффективностью, безопасностью и удобством применения.

В связи с тем, что в Европейских рекомендациях [1] и рекомендациях Американской ассоциации сердца, Американского колледжа кардиологов, Общества нарушений сердечного ритма (AHA/ACC/HRS) по лечению ФП показания и противопоказания к назначению НОАК при пороках сердца не были детализированы, представляется важным их уточнение, изложенное в 2015 г. в практических рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов (табл. 1).

Основные исследования по применению НОАК при ФП

Прежде чем приступить к анализу результатов основных исследований по применению НОАК при ФП, необходимо иметь представление о некоторых основных клинико-фармакологических свойствах препаратов, зарегистрированных в РФ (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, все НОАК начинают быстро действовать после приема внутрь (через 1-4 часа) и имеют короткий (по сравнению с варфарином) период полужизни (5-17 час). Важную роль для эффективного и безопасного применения НОАК играет оценка функционального состояния почек и, прежде всего, это относится к дабигатрану, так как до 80% препарата выводится через них. Показанием для уменьшения дозы НОАК (дабигатран 110 мг 2 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг однократно/сут) является снижение клиренса креатинина до 30-49 мл/мин, 15-30 мл/мин и 15-49 мл/мин, соответственно. В США рекомендуется прием дабигатрана в дозе 75 мг 2 р/сут при клиренсе креатинина 15-30 мл/сут [6]. Кроме функции почек необходимо учитывать риск кровотечений, взаимодействие НОАК с другими лекарствами, возраст больного. В связи с этим надо иметь в виду, что такие антиаритмические препараты как амиодарон, верапамил и дронедарон, используемые при лечении ФП, существенно увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана (на 12-60%, 12-180% и 70-100%, соответственно). В то же время они в значительно меньшей степени влияют на концентрацию ривароксабана. Практически нет данных об их воздействии на концентрацию апиксабана. Дилтиазем не влияет на концентрацию дабигатрана, немного увеличивает ее при приеме ривароксабана и приводит к довольно существенному возрастанию (на 40%) концентрации апиксабана в сыворотке крови. У азиатских народов целесообразно предпочитать НОАК, так как АВК вызывают у них больше тяжелых, в том числе и интракраниальных геморрагий, чем в Европе [4].

Исследования RE-LY [7], ROCKET-AF [8], ARISTOTLE [9] показали, что НОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), по крайней мере, не менее эффективны в предупреждении ишемического инсульта и системных эмболий, чем варфарин, но безопаснее его, потому что

Table 2. Clinical and pharmacological characteristics of the NOAC [Adapted from 4,5]

Таблица 2. Клинико-фармакологическая характеристика НОАК [адаптировано по 4,5]

Параметр	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (IIa фактор)	Ингибитор Ха фактора	Ингибитор Ха фактора
Максимальная концентрация в плазме после приема	Через 2 ч	Через 1-4 ч	Через 2-4 ч
Период полувыведения, ч	12-17	12	5-9 (молодые) 11-13 (пожилые)
Выведение почками, %	80	27	35
Прием пищи	Не влияет	Не влияет	+39% (принимать после еды)
Азиатская популяция	+25% сывороточного уровня	Не влияет	Не влияет
Дозирование	150 мг × 2 р/сут 110 мг × 2 р/сут	5 мг × 2 р/сут 2,5 мг × 2 р/сут	20 мг × 1 р/сут 15 мг × 1 р/сут
Применение запрещено при клиренсе креатинина, мл/мин	< 30	< 15	< 15

сопровожаются достоверно меньшим количеством жизнеопасных кровотечений, включающих геморрагический инсульт (дабигатран 150 мг 2 р/сут и дабигатран 110 мг 2 р/сут, $p < 0,001$; ривароксабан, $p = 0,024$; апиксабан, $p < 0,001$) и внутричерепные кровотечения (дабигатран 150 мг 2 р/сут и дабигатран 2 р/сут, $p < 0,001$; ривароксабан, $p = 0,02$; апиксабан, $p < 0,01$) [10]. В то же время уменьшение риска развития ишемического инсульта по сравнению с варфарином, то есть большую эффективность, показал только дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут. Частота его развития в год составляла на фоне приема варфарина 1,2%, а при применении дабигатрана в указанной дозировке на 24% меньше – 0,92% ($p = 0,03$). Использование ривароксабана и апиксабана не снижало частоту ишемического инсульта по сравнению с варфарином (ривароксабан – 1,34% в год, варфарин – 1,42% в год, $p = 0,58$; апиксабан – 0,97% в год, варфарин – 1,05% в год, $p = 0,42$).

Проводя не прямое сравнение безопасности НОАК, нельзя не остановиться на вопросе их влияния на развитие инфаркта миокарда (ИМ) и некоторых других осложнений (табл. 3). В исследовании RE-LY [7] дабигатран в обеих дозах показал статистически незначимую тенденцию к увеличению риска развития ИМ по сравнению с варфарином, а при применении ривароксабана и апиксабана данной тенденции не отмечалось. Недостатком метаанализа 7 исследований с дабигатраном [11], включавших более 30 тысяч больных, и показавших достоверное увеличение ИМ при его применении на 33% ($p = 0,03$), являлось то, что в них объединены исследования, в которых были пациенты с различной трудно сопоставимой патологией [ФП, острый коронарный синдром (ОКС), тромбоз глубоких вен нижних конечностей, после эндопротезирования суставов и др.].

Поэтому, как эти результаты, так и данные по снижению общей смертности при применении дабигатрана

на 11% ($p = 0,04$), могут вызывать сомнения. В мае 2014 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало данные обсервационного исследования (134 тысячи больных с ФП, принимавших по 75 или 150 мг дабигатрана 2 р/сут), не подтверждающие значимость увеличения риска развития ИМ [12]. В этой же публикации вновь указано на существенное (трехкратное) уменьшение риска внутричерепных геморрагий и увеличение на 28% риска желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина.

Таким образом, снижение общей смертности продемонстрировал только апиксабан (табл. 3), а уменьшение сердечно-сосудистой смертности связано с приемом дабигатрана ($p = 0,04$) [10]. В то же время ривароксабан не влиял на прогноз больных с ФП. Нет убедительных доказательств возрастания частоты ИМ при применении дабигатрана. Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений отмечается при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабана, но не апиксабана (табл. 3). Однако по данным Lip G.Y. с соавт. при высоком риске желудочно-кишечных кровотечений дабигатран 110 мг 2 р/сут имеет преимущество перед ривароксабаном. Анализ вышеперечисленных работ был бы необъективным без указания на то, что в исследовании с ривароксабаном (ROCKET-AF) больные с ФП имели выше риск тромбоемболических осложнений по шкале CHADS₂ – 3,5 балла, чем в исследованиях с дабигатраном (RE-LY) и апиксабаном (ARISTOTLE) – по 2,1 балла. Однако время, в течение которого отмечалось терапевтическое значение МНО (терапевтический диапазон) при применении варфарина в исследовании ROCKET-AF, было по современным представлениям недостаточным (55%) и меньше, чем в других обсуждаемых нами исследованиях [10]. В связи с вышесказанным, а также учи-

Table 3. Some of the complications of NOAC according to the RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE trials [adapted from 7-9]
Таблица 3. Некоторые осложнения НОАК по данным исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE
[адаптировано по 7-9]

Осложнения	Варфарин	Дабигатран 150 (ОР; 95% ДИ)	Дабигатран 110 (ОР; 95% ДИ)	Варфарин	Ривароксабан (ОР; 95% ДИ)	Варфарин	Апиксабан (ОР; 95% ДИ)
Инфаркт миокарда, % в год	0,64 ^a	0,81 (1,27; 0,94-1,71) p=0,12	0,82 (1,29; 0,96-1,75) p=0,09	1,1 ^b	0,9 (0,81; 0,63-1,06) p=0,12	0,61 ^c	0,53 (0,88; 0,66-1,17) p=0,37
Общая смертность, % в год	4,13 ^a	3,64 (0,88; 0,77-1,00) p=0,051	3,75 (0,91; 0,80-1,03) p=0,13	2,2 ^b	1,9 (0,85; 0,7-1,02) p=0,07	3,94 ^c	3,52 (0,89; 0,80-0,99) p=0,047)
Желудочно-кишечные кровотечения, % в год	1,02 ^a	1,51 (1,50; 1,19-1,89) p<0,001	1,12 (1,10; 0,86-1,41) p=0,43	2,2 ^b	3,2 p<0,001	0,86 ^c	0,76 (0,89; 0,70-1,15) p=0,37

^a RE-LY, ^b ROCKET-AF, ^c ARISTOTLE
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

тывая то, что изучение эффективности и безопасности данных НОАК в одном исследовании (head-to-head trials) не проводилось, сравнительная оценка их индивидуальной практической значимости всегда будет подвергаться некоторому сомнению. И это – несмотря на сопоставимость всех трех работ по количеству обследованных больных (от 14 до 18 тысяч), их возрасту (63-78 лет), полу (мужчины составляли 61-64%) и продолжительности наблюдения (1,8-2,0 года).

Несмотря на результаты исследования Woest [13], показавшего улучшение прогноза и уменьшение осложнений (кровотечений) на фоне двухкомпонентной [пероральный антикоагулянт (ОАК) и клопидогрел] по сравнению с трехкомпонентной (ОАК, клопидогрел и аспирин) антитромботической терапией, Европейское общество кардиологов (ESC) предлагает ее для больных с ФП в случае проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием при стабильной ИБС и у больных с ОКС [1]. Дабигатран, апиксабан и ривароксабан, наряду с варфарином, рекомендуются экспертами ESC для антитромботической терапии ФП при ОКС. В отличие от них, АНА/АСС/НРС [2] считают, что большую клиническую доказательную базу в этом случае имеет варфарин. Продолжительность тройной антитромботической терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с ФП, подвергшихся плановому ЧКВ, зависит от вида стента и риска развития кровотечений. При низком и среднем риске кровотечений (0-2 балла по шкале HAS-BLED), когда используются голометаллические стенты или стенты с лекарственным покрытием новой генерации, она составляет один мес [14]. Если применяются стенты с традиционными лекарственными покрытиями (сиролимус, еверолимус, такролимус, паклитаксел) – 3-6 мес [10]. Когда риск кровотечений высокий (3 и более балла по шкале HAS-BLED), тройная антитромботическая терапия назначается на 2-4 нед (рекомендуются только голометаллические стенты или стенты с лекарственным покрытием новой генерации). По мнению

экспертов ESC двойная антитромботическая терапия может быть альтернативой тройной антитромботической терапии при плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС с ФП и риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, равным 1 баллу или менее (класс IIa, уровень доказательства C) [14].

Продолжительная тройная антитромботическая терапия у больных с ОКС и ФП при низком и среднем риске кровотечений (0-2 балла по шкале HAS-BLED) независимо от вида стентов продолжается 6 мес, а при высоком его риске (3 и более балла по шкале HAS-BLED) она не должна превышать 1 мес (предпочтение отдается металлическим стентам или стентам с лекарственным покрытием новой генерации) [10,14]. Использование тикагрелоло и прасугрела для тройной антитромботической терапии не рекомендуется из-за опасения существенного увеличения риска кровотечений [14]. В случае применения в тройной антитромботической терапии АВК следует тщательно регулировать их дозировку, поддерживая МНО в диапазоне 2,0-2,5. Если используются НОАК в комбинации с клопидогрелом и аспирином, можно рассмотреть назначение их в минимальных дозах, которые изучены при профилактике инсульта у больных с ФП (дабигатран 110 мг 2 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг однократно/сут), но это показание IIb класса [14]. В последующем больные с ФП и стабильной ИБС (через 12 мес после острых ишемических осложнений или реваскуляризации миокарда) должны получать только пероральные антикоагулянты (АВК или НОАК).

В исследованиях ATLASACS2-TIMI51 [15] – ривароксабан, RE-DEEM [16] – дабигатран и APPRAISE-2 [17] – апиксабан была показана нецелесообразность длительного (6-13 мес) применения НОАК у всех больных с ОКС как дополнение к стандартной (чаще двойной) антитромбоцитарной терапии независимо от того, проводилась ли у них реваскуляризация миокарда или только медикаментозное лечение. Они либо не улучшали прогноз (апиксабан) или, улучшая его (умень-

шение смертности) – ривароксабан, дабигатран, значительно (в 2-4 раза) увеличивали кровотечения. В то же время необходимо отметить, что наилучшую динамику в улучшении прогноза по сравнению с группой плацебо среди всех перечисленных препаратов показал ривароксабан, назначавшийся в дозах 2,5 и 5 мг 2 р/сут: значимое снижение сердечно-сосудистой (2,7% и 4,1%; $p=0,002$) и общей (2,9% и 4,5%; $p=0,002$) смертности. Вероятно, с этими данными связаны рекомендации ESC, относящиеся к IIb классу показаний (польза/эффективность метода лечения установлены недостаточно убедительно) о возможности его использования при ОКС [14]. В отличие от ESC, FDA в 2014 г. единогласно не рекомендовало рутинно использовать ривароксабан для лечения больных ОКС без ФП.

По данным EuroHeartSurvey ФП регистрируется у 34% больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и ее количество увеличивается с возрастанием тяжести заболевания [18]. Так, при асимптомной систолической дисфункции ЛЖ оно составляет около 4%, а у больных с ХСН IV ФК (NYHA) – 50%. Кроме того, наличие ХСН у больных с ФП приводит к увеличению риска развития инсульта. Следовательно, всем больным с ФП и ХСН необходима терапия, направленная на профилактику инсульта и системных эмболий. Поэтому важным аспектом применения НОАК при ФП являлась оценка их эффективности и безопасности у больных с ХСН, которая была показана у двух (дабигатран и ривароксабан) из трех НОАК, рекомендованных для применения в России. Сравнение эффективности и безопасности дабигатрана в профилактике тромбоемболических осложнений проведено путем анализа исследования RE-LY, в котором у 4904 больных с ФП была ХСН (74,4% – IIФК по NYHA) и у 13209 больных её не было [19]. Влияние дабигатрана в дозах 110 мг и 150 мг 2 р/сут как на риск развития инсульта и системных эмболий, так и на риск развития больших кровотечений статистически значимо не отличалось в группах больных с ХСН и без ХСН. Подобные результаты получены при оценке действия ривароксабана в исследовании ROCKET-AF (9033 больных ФП с ХСН и 5138 больных ФП без ХСН).

Результаты анализа субгрупп в исследованиях RE-LY (дабигатран) [20], ROCKET-AF (ривароксабан) [21], ARISTOTLE (апиксабан) [22] показали, что при кардиоверсии у больных, получавших НОАК, количество тромбоемболических осложнений и больших кровотечений не превышало таковое при применении варфарина. Подобные данные отмечены в недавно закончившемся исследовании X-VerT [23], в котором у больных с клапанной ФП использовался ривароксабан. Поэтому все три новых оральных антикоагулянта могут применяться для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с клапанной ФП при проведении электроимпульсной терапии (ЭИТ) или фар-

макологической кардиоверсии (ФКВ). Однако отсутствие доступных лабораторных критериев оценки достаточной гипокоагуляции (в отличие от целевых уровней МНО при использовании АВК) требует анализа приверженности больного к регулярному приему НОАК, особенно в течение последних недель перед восстановлением синусового ритма. В случае отсутствия таковой необходимо проведение чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) для выяснения наличия или отсутствия тромба в ушке левого предсердия. Кроме того, для ряда клинических сценариев еще нет доказательств адекватности назначения НОАК, а не препаратов гепарина перед кардиоверсией в случаях, когда больной длительно (≥ 3 нед) не получал антикоагулянтов, а продолжительность пароксизма ФП была меньше 48 час. В настоящее время кардиоверсия проводится у них под прикрытием гепарина. Также при обнаружении тромба в ушке левого предсердия с помощью ЧПЭхоКГ пока что предпочтение отдается длительному (до его растворения) применению АВК (под регулярным контролем МНО), а не НОАК. Исследования о возможности использования НОАК в данных ситуациях продолжаются. Современный алгоритм использования НОАК при ЭИТ или ФКВ полностью изложен в Европейских рекомендациях (2015) по их практическому применению у больных с клапанной ФП [4].

Сложную междисциплинарную проблему представляет тактика ведения больных с клапанной ФП, перенесших ишемический или геморрагический инсульт на фоне приема НОАК. Так как период их полужизни составляет от 9 до 17 час, тромбоемболическая терапия при ишемическом инсульте не должна проводиться, по крайней мере, в течение 24-48 час после последнего приема препарата (надо учитывать и состояние функции почек). В данные временные сроки этим больным рекомендуется механическая тромбэктомия как альтернатива тромболизису. Предложение экспертов EHRA (European Heart Rhythm Association) по возобновлению антикоагулянтной терапии у больных с ФП, перенесших ишемический инсульт, основаны на правиле «1-3-6-12 дней» [4]. У больных с транзиторной ишемической атакой (ТИА) прием НОАК может не прерываться, или возобновляется через 1 сут после ТИА, а при нетяжелом инсульте (менее 8 баллов по шкале NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale) пероральная антикоагуляция может начинаться через 3 сут [предварительно исключить внутричерепную геморрагию с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ)]. У больных с ишемическим инсультом средней тяжести (8-16 баллов по шкале NIHSS) и тяжелом (более 16 баллов по шкале NIHSS) лечение антикоагулянтами начинается, соответственно, через 6 (5-7) и 12 (12-14) сут только после повторной визуализации ишемического очага поражения с помощью КТ или МРТ для исключения его геморрагической трансформации [4].

Не надо возобновлять или начинать антикоагуляцию НОАК у больных с ФП после перенесенного внутривенного кровоизлияния (ВЧК), если имеется высокий риск его рецидива [пожилой возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования коронарных артерий и др.]. У таких больных механическая окклюзия ушка левого предсердия может быть приемлемой стратегией профилактики ишемического инсульта [24]. Теоретически возобновить или начать прием НОАК у больных с ФП после ВЧК, также как и АВК, можно через 4-8 нед, если риск тромбоемболических осложнений высок, а риск повторного ВЧК может быть уменьшен (контроль за уровнем АД и др.). Однако принимать решение в этой клинической ситуации очень сложно, потому что факторы риска развития ишемического инсульта и внутривенных геморагий часто совпадают (возраст, АГ, сахарный диабет и др.).

Еще одной важной задачей является выбор тактики лечения больных с ФП и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. По предложению EHRA [4] им рекомендуется назначать антикоагулянты (варфарин или НОАК) без сочетания с антитромбоцитарными препаратами (по аналогии с ИБС). При наличии показаний к инвазивному лечению таких больных целесообразно проводить реконструктивные операции, а не стентирование, требующее дополнительно к антикоагулянту двойной антитромбоцитарной терапии. Только больным, подвергшимся эндатерэктомии, необходимо добавление аспирина на довольно короткий период времени [25].

Таким образом, внедрение в клиническую практику НОАК, безусловно, увеличило безопасность, а иногда, вероятно, и эффективность (дабигатран 150 мг 2 р/сут) про-

филактики тромбоемболических осложнений у больных с ФП. Однако в ряде клинических ситуаций (тяжелая почечная недостаточность – клиренс креатинина меньше 30 или 15 мл/мин, митральный стеноз, механические протезы клапанов сердца) их применение ограничено или противопоказано. Не оправдались надежды на возможность безопасного использования НОАК совместно с рядом других лекарственных препаратов. Требуется дальнейшего клинического изучения их применения при ОКС, а также важны результаты работ по некоторым специфическим проблемам использования НОАК во время проведения кардиоверсии ФП. Необходима дальнейшая клиническая оценка эффективности и безопасности специфических прокоагулянтов при развитии кровотечений (внутричерепные геморагии и др.) на фоне приема НОАК.

Заклучение

Учитывая имеющиеся данные доказательной медицины по НОАК, в настоящее время целесообразно говорить о дифференцированном подходе к их назначению, который зависит от целого комплекса клинических факторов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а не сравнивать эти антикоагулянты по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются не корректными, а иногда они явно далеки от принципов медицинской этики.

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. 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(10):1360-420.
2. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 130: 272-274.
3. Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.S. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2014; 36: 281-8.
4. Update European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17:1467-1507.
5. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.
6. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). *Circulation* 2011; 123: 1144-50.
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Gard J. et al. Rivaroxaban vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
9. Granger C.B., Alexander J.H., Mc Murray J.J. et al. ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
10. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719-2747.
11. Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority/randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
12. FDA drug safety communication regarding pradaxa. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>. Checked by 12.06.2016.
13. Dewide W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
14. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2014; 35: 2541-2619.
15. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
16. Oldren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781-9.
17. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699-708.
18. Nieuwlaat R., Eurling L.W., Cleland J.G. et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice. Results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am CollCardiol* 2009; 53: 1690-8.
19. Ferreira J., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1053-61.
20. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131-6.
21. Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET-AF trial. *J Am CollCardiol* 2013; 61: 1998-2006.
22. Flaker G., Lopes R.D., Al-Khatib S.M. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation (ARISTOTLE Trial). *J Am CollCardiol* 2014; 63: 1082-7.
23. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346-55.
24. Horstmann S., Zugck C., Krumdordf U. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology* 2014; 82: 135-8.
25. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179-84.

Поступила: 29.04.2016

Принята в печать: 06.06.2016

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ. ПРЕПАРАТЫ I И II КЛАССА ПО КЛАССИФИКАЦИИ ВОГАНА–ВИЛЬЯМСА

Е.А. Ушкалова^{1*}, С.К. Зырянов¹, К.Э. Затолочина¹, А.П. Переверзев¹, Н.А. Чухарева²

¹ Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Опарина, 4

Применение антиаритмических препаратов I класса у пожилых пациентов ограничивают их нежелательные реакции, аритмогенное действие (I A и I C) и высокий риск лекарственных взаимодействий. Применения дисопирида следует избегать из-за выраженных антихолинергических свойств, сопряженных с риском развития когнитивных и соматических расстройств и падений у самых пожилых пациентов. Имеющиеся данные позволяют предположить, что у пожилых лиц нет существенных ограничений к применению β-адреноблокаторов. Однако для определения препаратов данной группы с оптимальным соотношением польза/риск у лиц пожилого возраста с коморбидностью необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: антиаритмические препараты I и II классов, пожилые пациенты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):471–478

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-471-478>

Antiarrhythmic drugs use in elderly patients. Vaughan Williams class I and II drugs

E.A. Ushkalova^{1*}, S.K. Zyryanov¹, K.E. Zatolochina¹, A.P. Pereverzev¹, N.A. Chukhareva²

¹ People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

² Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Use of class I antiarrhythmic drugs in the elderly is limited by their adverse drug reactions (ADRs), proarrhythmic effect (I A and I C) and high risk of drug interactions. Disopyramide use should be avoided due to its strong anticholinergic properties associated with the risk of cognitive and physical disorders and falls in the "very elderly" patients. Available data suggest that elderly patients do not have significant limitations for beta-blockers use. However to determine beta-blockers with the best benefit/risk ratio in elderly patients with co-morbidity further clinical trials are needed.

Key words: class I and II antiarrhythmic drugs, elderly patients.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):471–478

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-471-478>

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

Введение

Старение ассоциируется со множественными изменениями в структуре, электрофизиологических свойствах и функциях миокарда, уменьшением его ответа на катехоламины и угнетением барорецепторных рефлексов [1]. Эти изменения предрасполагают к развитию сердечных аритмий, являющихся важной причиной заболеваемости и смертности в пожилом возрасте [1–3].

В свою очередь сердечные аритмии повышают риск развития сердечной недостаточности и инсульта, являются основной причиной внезапной смерти, а также множественных симптомов (сердцебиения, боль в груди, одышка, синкопе и др.), снижающих качество жизни пожилых больных и приводящих к развитию тревоги и депрессии [4,5]. Кроме того, аритмии могут клинически проявляться спутанностью сознания и необъясни-

мыми падениями, которые у лиц пожилого возраста сопряжены с повышенным риском переломов [6].

Распространенность аритмий увеличивается с возрастом. При целенаправленном скрининге желудочковые аритмии обнаруживаются у 70–80% пациентов старше 60 лет, хотя во многих случаях остаются бессимптомными [7–8], фибрилляция предсердий – менее чем у 1% лиц моложе 60 лет и у 9–17,6% – старше 80 лет [9–11]. Более 80% внезапных сердечных смертей возникает у лиц старше 65 лет [12].

Данные об эффективности и безопасности антиаритмической терапии у пациентов очень пожилого возраста ограничены, так как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) участвовало крайне небольшое число пациентов старше 80 лет [8]. Оценку эффективности антиаритмической терапии у этой категории пациентов затрудняет и лимитированная ожидаемая продолжительность жизни.

Помимо возрастных изменений сердечно-сосудистой системы при проведении фармакотерапии у пациентов старшего возраста следует учитывать их субъективное восприятие аритмии, отличное от такового у более молодых, и обусловленное нарушением множественных физических и когнитивных функций, а также взаимодей-

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., зав. той же кафедрой

Затолочина Карина Эдуардовна – к.м.н., ассистент

той же кафедры

Переверзев Антон Павлович – к.м.н., доцент той же кафедры

Чухарева Наталья Александровна – м.н.с. терапевтического отделения НИИ акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова

ствием аритмии с сопутствующими заболеваниями [13]. Все это не позволяет рассматривать клиническую оценку симптомов аритмии в качестве надежного показателя эффективности терапии у этой категории пациентов [13].

Согласно современным представлениям эффективность фармакотерапии сердечных аритмий существенно не различается у лиц пожилого и более молодого возраста, а выбор конкретного антиаритмического препарата пожилым должен преимущественно определяться их безопасностью [14]. Однако в связи с гетерогенностью группы пожилых пациентов эксперты предупреждают, что результаты клинических исследований, полученных с участием лиц старше 60 лет, не следует автоматически экстраполировать на пациентов более старшего возраста [15]. При принятии решения о назначении лечения самым пожилым также следует учитывать желание самого пациента и его родственников, которое может иметь приоритет перед существующими рекомендациями [3].

Антиаритмические препараты I класса

Препараты класса I A (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и др.) эффективны при широком спектре желудочковых и суправентрикулярных аритмий, однако их применение у лиц пожилого возраста ограничивает узкий терапевтический индекс [16] и проаритмогенный эффект, повышающий риск смерти [16, 17]. Проаритмия, вызываемая этими препаратами, может проявляться чрезмерной брадикардией, желудочковыми экстрасистолами, удлинением интервала QT, мономорфной и полиморфной желудочковой тахикардией по типу пирюэта (*torsades de pointes*) [18].

Выраженными проаритмическими свойствами также обладают препараты класса I C. В исследованиях CAST (the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) лечение энкаинидом, флекаинидом (не зарегистрирован в РФ) и морицизином в постинфарктном периоде ассоциировалось с повышением риска смертности в 2,5 раза [19]. При этом пожилой возраст был независимым предиктором нежелательных событий, связанных с применением этих препаратов, включая летальный исход. С каждым десятилетием жизни риск развития нежелательных событий увеличивался в 1,30 раза [20]. Пожилые пациенты наиболее уязвимы в отношении аритмии *torsades de pointes* вследствие частого наличия у них дополнительных факторов риска – гипокалиемии (например, на фоне применения диуретиков), брадикардии, застойной сердечной недостаточности, пароксизмальной мерцательной аритмии [13].

Максимальный риск проаритмогенного эффекта ассоциируется с применением хинидина и флекаинида, минимальный – препаратов класса I B [18]. Он значительно увеличивается на фоне лекарственных взаимодействий [21].

Препараты I класса могут вызывать и другие серьезные нежелательные реакции (НР) со стороны сердца, в

частности, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую блокады.

Флекаинид оказывает отрицательный инотропный эффект, и у пациентов со сниженной функцией левого желудочка может индуцировать развитие застойной сердечной недостаточности.

Препараты I класса A обладают антихолинергическими свойствами (наиболее выражены у дизопирамида), в связи с чем могут повышать риск развития когнитивных и соматических расстройств, а также падений у самых пожилых пациентов [22]. Этот риск значительно увеличивается при их сочетании с другими лекарственными средствами, оказывающими антихолинергический эффект, в том числе – с рядом антидепрессантов и антипсихотиков. Последние часто назначают пожилым людям с деменцией, аффективными и поведенческими расстройствами. Кроме того, препараты с антихолинергическим действием противопоказаны при аденоме предстательной железы и глаукоме.

В целом пожилые пациенты плохо переносят хинидин и дизопирамид [23]. Применение дизопирамида в наибольшей степени ограничивают антихолинергические эффекты (сухость во рту, задержка мочи и др.), хинидина – желудочно-кишечные расстройства (диарея, боль и спазмы в животе), кожные сыпи и фотосенсибилизация [23]. Диарею при лечении хинидином испытывают до трети больных [24].

Флекаинид и пропafenон лучше переносятся пожилыми, чем хинидин и пропafenон, но повышают смертность у пациентов со структурным заболеванием сердца (например, ишемической болезнью сердца, гипертрофией левого желудочка, сердечной недостаточностью, дисфункцией клапанов сердца). Поскольку с возрастом риск их развития повышается, эти препараты следует назначать пожилым людям с осторожностью [19, 25].

Для препаратов класса I C и особенно I B характерны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, к которым пожилые пациенты более чувствительны, чем молодые.

Применения препаратов I класса у пожилых, особенно «самых пожилых», обычно рекомендуется избегать [14, 18]. Рекомендация не применять препараты класса I A и I C в качестве средств первой линии при фибрилляции предсердий (ФП) была включена в критерии Beers (критерии нерационального применения лекарственных средств у пожилых), разработанных Американским гериатрическим обществом, однако из последней версии (2015) этого документа она была удалена. Основанием для этого явились полученные в последние годы доказательные данные, предполагающие, что контроль ритма при ФП приводит, по крайней мере, не к худшим, а, возможно, и лучшим исходам, чем контроль частоты сердечных сокращений [26]. Единственный препарат этого класса, применение которого по-прежнему не реко-

менуется пожилым – дизопирамид (из-за выраженных антихолинергических свойств).

В случае необходимости использования препаратов I класса следует учитывать изменения их фармакокинетики в пожилом возрасте (табл. 1), а для флекаинида и пропafenона – и генетический полиморфизм изофермента CYP2D6, принимающего участие в их метаболизме. Медленным инактиваторам требуется снижение стартовой дозы флекаинида на 50%, пропafenона – до 70% [27]. С учетом возрастных изменений фармакокинетики и сопутствующих заболеваний пожилым пациентам из группы медленных инактиваторов может потребоваться еще большее снижение начальной дозы этих препаратов. В частности, дозу пропafenона больным с циррозом печени рекомендуют снижать на 80% [13].

Особое внимание у лиц пожилого возраста следует уделять лекарственным взаимодействиям. В частности, хинидин способен вступать в фармакокинетические взаимодействия более чем с 20 лекарственными средствами (ЛС) [14, 18]. Совместное назначение разных препаратов класса IA или их одновременный прием с препаратами класса III приводит к повышению кардиотоксичности – удлинению интервала QT на ЭКГ и риска развития аритмии torsades de pointes, а также риска остановки сердца. При комбинировании препаратов класса IA с β -адреноблокаторами повышается риск развития брадикардии, гипотензии, снижения сердечного выброса, с дигоксином – риска развития токсических эффектов сердечных гликозидов. При совместном применении хинидина с дигоксином дозу дигоксина необходимо снижать в 2 раза. Хинидин также повышает токсичность мексилетина [14].

Риск развития НР хинидина повышают препараты IV класса (дилтиазем и верапамил), лидокаин (сердечные аритмии, гипотензия, судороги и другие проявления нейротоксичности) и амиодарон (кардиотоксические эффекты, включая удлинение QT) [14].

Повышение риска кардиотоксичности также возможно при одновременном применении препаратов класса IA с ингибиторами ферментов цитохрома P450 – антибиотиками из группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), противогрибковыми препаратами (итраконазол, кетоконазол), а также со многими антипсихотиками и антидепрессантами. Поскольку мощным ингибитором CYP3A4 является грейпфрутовый сок, его применения в период лечения препаратами класса IA следует избегать [14]. Напротив, индукторы ферментов (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) способны усиливать метаболизм хинидина и дизопирамида и снижать их эффективность [13].

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении хинидина, дизопирамида и пропafenона с варфарином, так как они усиливают эффект антикоагулянта и повышают риск кровотечений [13]. При необходимости совместного применения дозу варфарина

следует корректировать на основании результатов тщательного мониторинга МНО.

Стартовую дозу большинства антиаритмических препаратов, включая препараты I класса, рекомендуется снижать пожилым на 50%, а затем медленно титровать ее до получения терапевтического ответа. В связи со сниженным клиренсом, расчетное уменьшение дозы хинидина у пожилых пациентов 65-81 года без выраженной коморбидности по сравнению с более молодыми составляет 35%, дизопирамида – 32%, флекаинида – 31% [13].

Изменению фармакокинетики антиаритмических средств у пожилых способствуют и сопутствующие заболевания. Например, у больных с гепатитом или циррозом печени обнаружено увеличение общего клиренса, объема распределения и периода полувыведения хинидина, что связывают со снижением синтеза белков плазмы (альбумина и кислых α -гликопротеинов), повышением свободной (не связанной с белками) фракции препарата и увеличением его поступления в печень [18]. При тяжелой печеночной или сердечной недостаточности непочечный клиренс препарата снижается примерно на 50%, что может потребовать снижения дозы, однако при более легких нарушениях функции этих органов коррекции дозы, как правило, не требуется [28, 29].

Антиаритмические препараты II класса

II класс антиаритмических препаратов представлен β -адреноблокаторами – гетерогенной группой ЛС, показанием к применению которых, наряду с сердечными аритмиями, являются артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. С теоретической точки зрения назначение β -адреноблокаторов пожилым пациентам с сердечно-сосудистой коморбидностью может позволить одновременно решить несколько терапевтических задач и, таким образом, снизить число лекарственных назначений и неблагоприятных последствий полипрагмазии. Кроме того, β -адреноблокаторы лишены аритмогенных свойств и являются единственной группой антиаритмических препаратов, применение которой ассоциировалось со снижением смертности [32, 33]. По результатам исследования AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), β -адреноблокаторы – самая эффективная группа для контроля частоты сердечных сокращений у пожилых пациентов (69,8 \pm 8,9 лет) с ФП [34]. В связи со способностью предотвращать внезапную смерть в руководстве Европейского общества кардиологии (ESC) по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями β -адреноблокаторы рекомендуются при отсутствии противопоказаний всем пожилым больным, перенесшим инфаркт миокарда [15]. В критериях START/STOPP применение β -адреноблокаторов рассматривается в качестве терапии первой линии у пожилых пациентов со стабильной стенокардией [35, 36].

Table 1. Pharmacokinetics of class I antiarrhythmic drugs and recommendation for dosing in elderly patients and patients with comorbidities

Таблица 1. Фармакокинетика антиаритмических препаратов I класса и рекомендации по дозированию у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями [13, 14, 30, 31]

Лекарственное средство	T _{1/2}	Объем распределения (л/кг)	Клиренс плазмы (мл/мин/кг)	Путь выведения (%)	Коррекция дозы при почечной или печеночной недостаточности	Снижение дозы здоровым пожилым пациентам	Снижение дозы у пациентов с циррозом печени	Снижение дозы пациентам с сердечной недостаточностью
Лекарственные средства класса IA								
Дизопирамид	↑	НД	↓	Почечный (40-60) Печеночный (35)	При СКФ 0-30 мл/мин – 1 100 мг 2 р/сут; СКФ 30-40 мл/мин – 100 мг 3 р/сут	30-34%	12%	НД
Прокаинамид	НД	НД	↓	Почечный (40-70) Печеночный (15-30)	При СКФ < 60 мл/мин интервал между введениями должен составлять 6-12 ч; СКФ < 30 мл/мин – 8-24 ч	50%	НД	НД
Хинидин	↑	НС	↓	Печеночный (50-90) Почечный (10-50)	Из-за опасности кумуляции препарата пожилым пациентам с нарушением функции печени и почек рекомендуется снижать дозу	35%	0	32%
Лекарственные средства класса IB								
Лидокаин	↑	↑	НС	Печеночный	В связи с риском кумуляции метаболитов следует с осторожностью применять при терминальной почечной недостаточности	НД	НД	НД
Мексилетин	НД	НД	НД	Печеночный	При нарушении функции печени начальную суточную дозу следует снижать в 2 раза	Коррекция дозы не требуется	НД	НД
Токаинид	↑	НД	↓	Печеночный/ почечный	Коррекция дозы необходима при тяжелой почечной недостаточности	Коррекция дозы не требуется	НД	НД
Лекарственные средства класса IC								
Морацизин	НД	НД	НД	Печеночный	Коррекция режима дозирования требуются при выраженных нарушениях функции почек	НД	НД	НД
Пропафенон	НД	НД	НД	Печеночный (>99)	При СКФ < 10% доза составляет 20-30% от стандартной	Снижение дозы рекомендуется пациентам старше 70 лет, а также с массой тела менее 70 кг	50%	80%
Флекаинид	↑	↑	↓	Печеночный (20-40)/ почечный (10/50)	Отсутствует прямая зависимость между СКФ и выведением препарата из плазмы крови. При СКФ < 35 мл/мин рекомендуют начинать с дозы 50 мг 2 р/сут под контролем уровня флекаинида в плазме с последующим осторожным повышением дозы. При печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 100 мг (по 50 мг 2 р/сут)	31% Рекомендуемая начальная суточная доза – 100 мг (по 50 мг 2 р/сут), максимальная – 300 мг (по 150 мг 2 р/сут), однако есть данные о безопасном применении обычных доз у ≥ 80 лет	70%	21%
T _{1/2} – период полувыведения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НС – несущественно; НД – нет данных								

Однако результаты эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что β -адреноблокаторы недостаточно широко применяют у больных пожилого возраста [37-39]. Причиной этого, прежде всего, является страх врачей перед риском развития серьезных нежелательных эффектов препаратов этой группы, в том числе – снижения сократимости миокарда, угнетения атриовентрикулярной проводимости, выраженной брадикардии, ухудшения периферического кровообращения [40],

При этом пожилые пациенты более уязвимы в отношении брадикардии и нарушений атриовентрикулярной проводимости, чем лица среднего возраста, а клинически эти нарушения могут проявляться головокружением и падениями, что ассоциируется с риском серьезных травм [31]. Пожилой возраст также предрасполагает к формированию синдрома слабости синусового узла, риск которого может повышаться под влиянием β -адреноблокаторов [41].

Применение β -адреноблокаторов у пожилых пациентов может ограничивать их неблагоприятные метаболические эффекты, что продемонстрировано в большинстве исследований, в том числе – вызываемое ими снижение чувствительности к инсулину и повышение в среднем на 33 % частоты возникновения новых случаев сахарного диабета по сравнению с плацебо [42,43], а также негативное влияние на липидный профиль сыроворотки крови [44] и тонус бронхов.

Однако данные, ограничивающие применение β -адреноблокаторов у пациентов с сопутствующей патологией, были получены преимущественно в исследованиях пропранолола, атенолола и метопролола. Поскольку группа β -адреноблокаторов характеризуется крайней гетерогенностью с точки зрения химических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов (липо- и гидрофильность, разница в метаболизме, в том числе обусловленной генетическим полиморфизмом, различие в продолжительности действия, наличие или отсутствие внутренней симпатомиметической активности, вазодилатирующих свойств и т.д.), результаты, полученные в исследованиях одних β -адреноблокаторов, нельзя автоматически экстраполировать на другие. Несмотря на недостаток непосредственных сравнительных исследований между разными препаратами, результаты недавно опубликованных мета-анализов позволяют предположить наличие существенных различий, которые могут повлиять на выбор конкретного β -адреноблокатора пациентам с коморбидностью, а в некоторых случаях и опровергают общепринятые представления об их безопасности для этих пациентов. В частности, в мета-анализе 38 РКИ с участием 57026 пациентов было показано существенное различие между разными представителями этой группы в отношении риска развития периферической вазоконстрикции, причем эта разница

ассоциировалась не с селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, а с наличием внутренней симпатомиметической активности [45]. В целом риск развития периферической вазоконстрикции был существенно выше у пациентов, получавших β -адреноблокаторы, по сравнению с пациентами контрольной группы (7% против 4,6%; $p < 0,001$). Однако достоверное повышение риска было выявлено только при применении пропранолола и атенолола, в то время как при применении пиндолола, ацебутолола и окспренолола этот риск был сопоставим с плацебо. Результаты данного мета-анализа позволяют предположить, что у больных с нарушением периферического кровообращения безопасно применение β -адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью, однако это требует дальнейшего подтверждения в адекватных сравнительных исследованиях, в том числе, с участием очень пожилых пациентов.

В версии критериев START/STOPP от 2008 г. назначение некардиоселективных β -адреноблокаторов в связи с риском развития бронхоспазма не рекомендовалось пожилым больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [35], однако из версии 2015 г. это положение было удалено в связи с недостаточными доказательствами [36]. Более того, результаты мета-анализа 15 когортных исследований с периодом наблюдения от 1 до 7,2 лет позволяют предположить, что у пациентов с ХОБЛ β -адреноблокаторы могут не только снижать риск общей смертности, но и риск развития ее обострений [46]. Следует отметить, что данное предположение требует подтверждения в адекватно спланированных РКИ.

Применение некардиоселективных β -адреноблокаторов (внутри или местно при глаукоме) по-прежнему не рекомендовано пожилым пациентам с бронхиальной астмой в анамнезе [35, 36]. Согласно критериям START/STOPP, β -адреноблокаторы также не показаны пожилым больным сахарным диабетом 2 типа с частыми (>1 в месяц) эпизодами гипогликемии из-за риска маскировки гипогликемических симптомов [35, 36].

В нескольких небольших исследованиях были показаны преимущества β -адреноблокаторов с сосудорасширяющими свойствами (карведилол, небиволол) перед атенололом и метопрололом по влиянию на липидный профиль крови и метаболические показатели [44, 47], а карведилол и бисопролол превосходили атенолол и метопролол по способности предотвращать смертность у пожилых пациентов ($71,8 \pm 7,9$ лет) с сердечной недостаточностью и вновь диагностированным сахарным диабетом [48].

Результаты мета-анализа индивидуальных данных 13833 участников 11 РКИ свидетельствуют, что переносимость β -адреноблокаторов существенно не различается у больных сердечной недостаточностью с синусовым ритмом в возрасте 50, 60, 68 и 75 лет [49]. Данных о сравнительной безопасности и переносимости β -адреноблокаторов у пациентов разных возрастных групп с сердечными аритмиями в до-

Table 2. Changes in the pharmacokinetics of class II anti-arrhythmic drugs in elderly patients

Таблица 2. Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов II класса у пожилых пациентов [13, 14, 30, 31, 51]

Лекарственное средство	$T_{1/2}$	Объем распределения (л/кг)	Клиренс плазмы (мл/мин/кг)	Путь выведения	Комментарии
Неселективные β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности					
Надолол	НС	–	–	Почечный	С осторожностью применять при хронической почечной недостаточности. Рекомендуемые режимы применения: при СКФ > 50 мл/мин вводить с интервалом 24 ч; при СКФ 31-50 мл/мин – с интервалом 24-36 ч, при СКФ 10-30 мл/мин – с интервалом 24-48 ч, при СКФ < 10 мл/мин – 40-60 ч
Пропранолол	↑	НС	↓	Печеночный	С осторожностью применять у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. У пациентов с циррозом печени после однократного внутривенного введения дозы 10 мг $T_{1/2}$ увеличивался до 7,2 ч (по сравнению с 2,9 ч в контрольной группе)
Селективные β_1-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности					
Атенолол	↑	НС	↓	Почечный	Уровень концентраций в крови у пожилых пациентов выше, чем у молодых, общий клиренс составляет примерно 50% от такового у молодых. При СКФ > 35 мл/мин существенной кумуляции препарата не наблюдается. При СКФ от 15 до 35 мл/мин максимальная суточная доза составляет 50 мг, при СКФ < 15 мл/мин – 25 мг
Бисопролол	–	–	–	Печеночный (50%)/ почечный (50%)	Снижения дозы у гериатрических пациентов не требуется. При тяжелой почечной и печеночной недостаточности уровень препарата в плазме повышается не более чем в 2 раза. Максимальная доза у этих пациентов не должна превышать 10 мг/сут. Коррекции дозы при легкой и среднетяжелой формах не требуется
Эсмолол	–	–	–	Эстеразы эритроцитов	Коррекции дозы у пожилых, в том числе с печеночной недостаточностью, не требуется. Не требуется коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью, получающим препарат в дозе до 150 мкг/кг не более 4 часов. Данных о переносимости препарата у больных с почечной недостаточностью при применении в более высоких дозах или на протяжении более длительного времени нет
Селективные β_1-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью					
Метопролол	НС	НС	НС	Печеночный (>95%)	Концентрации препарата у гериатрических пациентов немного (клинически не значимо) выше, чем у молодых. $T_{1/2}$ может увеличиваться при печеночной недостаточности. Пожилым пациентам и пациентам с печеночной недостаточностью лечение рекомендуется начинать с низких доз с последующим их постепенным повышением на основании клинического ответа. Пациентам с циррозом печени дозу препарата следует снижать на 64%. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется
Ацебутолол	↑	↓	–	Печеночный (30-40%)/ билиарный (50%)	Биодоступность ацебутолола и его активного метаболита у пожилых пациентов может удваиваться, поэтому может потребоваться снижение поддерживающих доз. Поскольку активный метаболит препарата выделяется почками, снижение дозы на 50% рекомендуется пациентам с СКФ < 50 мл/мин и на 75% – с СКФ < 25 мл/мин
Неселективные β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью					
Пиндолол	–	–	–	Печеночный/ почечный	У гериатрических пациентов $T_{1/2}$ составляет 7-15 ч (в норме – 3-4 ч), у пациентов с циррозом печени – 2,5-30 ч., с почечной недостаточностью – 3-11,5 ч. При нарушении функции печени концентрации препарата в плазме могут существенно повышаться, поэтому дозу следует корректировать. Нарушение функции почек оказывает минимальное влияние на клиренс препарата. При клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин с мочой в неизменном виде выделяется менее 15% введенной дозы
Карведилол	–	–	–	Печеночный	У пожилых пациентов плазменные уровни карведилола в среднем на 50% выше, чем у молодых. У больных с циррозом печени плазменные уровни карведилола повышаются в 4-7 раз. Препарат противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. Коррекция дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется

$T_{1/2}$ – период полувыведения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НС – незначительно; НД – нет данных

Table 3. The metabolism of the most commonly used β -blockers [adapted from 52]

Таблица 3. Метаболизм наиболее широко применяемых β -адреноблокаторов [адаптировано из 52]

β -адреноблокаторы, подвергающиеся интенсивному метаболизму	β -адреноблокаторы, подвергающиеся частичному метаболизму	β -адреноблокаторы, не подвергающиеся существенному метаболизму
• Пропранолол	• Бисопролол	• Атенолол
• Метопролол		• Целипролол
• Карведилол		• Соталол
• Небиволол		
• Эсмолол		

ступной литературе обнаружить не удалось. В небольшом исследовании переносимость карведилола не отличалась у пациентов старше 70 лет с сердечной недостаточностью с синусовым ритмом и с хронической ФП [50].

С целью определения препаратов β -адреноблокаторов с наилучшим соотношением польза/риск у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями необходимо проведение дальнейших исследований, однако имеющиеся данные не позволяют выявить существенные ограничения к применению данной группы у лиц пожилого возраста. Изменения фармакокинетики β -адреноблокаторов и рекомендации по их применению у пожилых представлены в табл. 2. Стартовую дозу β -адреноблокаторов (за исключением эсмолола) рекомендуется снижать на 50%, а затем постепенно титровать ее до получения терапевтического ответа.

У пожилых пациентов с коморбидностью следует принимать во внимание потенциальные последствия лекарственных взаимодействий β -адреноблокаторов. Риск фармакокинетических взаимодействий наиболее высок для препаратов, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (табл. 3). Основной изофермент, принимающий участие в их метаболизме – CYP₄₅₀ 2D6, поэтому β -адреноблокаторы вступают в конкурентные взаимоотношения с препаратами, также биотрансформирующимися с участием того же изофермента – другими антиаритмическими средствами (амиодарон, пропafenон, энкаинид, флекаинид), трициклическими антидепрессантами (например, amitriptyline) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин), антипсихотиками (рисперидон, галоперидол), циметидином, ингибиторами протеаз, кодеином и др. При этом следует учитывать, что активность изофермента CYP₄₅₀ 2D6 подвержена генетическому полиморфизму, а все население в зависимости от этого показателя делится на «слабых», «интенсивных» и «ультрабыстрых» метаболизаторов [52]. Слабые метаболизаторы составляют 7% среди европеоидного населения и 1% – среди азиатского, ультрабыстрые – 3-5 и 15-20%, соответственно. Кроме того, активность ферментов цитохрома P₄₅₀ может изменяться при поражениях печени, в частности при циррозе печени [52]. В результате, разница в концентрациях одного и того же β -адрено-

блокатора, например, метопролола у разных пациентов может отличаться в 6 раз [52]. Хотя клинические последствия таких различий изучены плохо, трудно предположить, что они не оказывают существенного влияния на эффективность и переносимость терапии у пожилых и особенно «хрупких» пожилых пациентов. Дозу метопролола пожилым рекомендуется снижать в среднем на 40% по сравнению с более молодыми пациентами [13], а слабым метаболизаторам – на 50% и более [27].

Есть данные, что бисопролол в отличие от метопролола оказывает относительно постоянный бета-блокирующий эффект вне зависимости от генотипа CYP2D6 [53], и в связи с этим может быть более предпочтителен у пожилых, чем метопролол [13]. Кроме того, преимуществом бисопролола перед всеми другими β -адреноблокаторами является его двойной путь выведения, в связи с чем коррекция дозы требуется только при тяжелой степени почечной или печеночной недостаточности.

В критериях START/STOPP в качестве наиболее клинически значимого взаимодействия β -адреноблокаторов рассматривается их взаимодействие с верапамилом, последствием приема которого является развитие симптоматической блокады сердца [35,36]. В связи с выраженным усилением отрицательного хронотропного, дромотропного и инотропного эффектов внутривенное введение верапамила пожилым пациентам, получающим β -адреноблокаторы, допускается только под тщательным контролем в отделениях интенсивной терапии [31]. Усиление отрицательного инотропного и дромотропного эффектов возможно при совместном применении с антиаритмическими препаратами класса IA и амиодароном. При одновременном применении с препаратами наперстянки повышается риск развития атриовентрикулярной блокады и брадикардии.

Заключение

Таким образом, применение антиаритмических препаратов I класса у пожилых пациентов ограничивают их нежелательные реакции и аритмогенное действие (IA и IC). Применения дизопирамида следует избегать из-за выраженных антихолинергических свойств, сопряженных с риском развития когнитивных и соматических расстройств, а также падений у самых пожилых пациентов. Имеющиеся данные позволяют предположить, что у по-

жилых лиц нет существенных ограничений к применению β -адреноблокаторов, однако для определения препаратов данной группы с оптимальным соотношением польза/риск у лиц пожилого возраста с коморбидностью необходимы дальнейшие исследования.

References / Литература

1. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* 2012;8:143-64.
2. Blackmore HL, Ozanne SE. Programming of cardiovascular disease across the life-course. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 122-30.
3. Takahashi K, Hayashi M, Iwasaki YK, et al. Urgent Catheter Ablation in Octogenarians with Serious Tachyarrhythmias. *J Nippon Med Sch* 2016;83(2):62-70.
4. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
5. Withers KL, Wood KA, Carolan-Rees G, et al. Living on a knife edge—the daily struggle of coping with symptomatic cardiac arrhythmias. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:86.
6. Leal MA, Field ME, Page RL. Ventricular arrhythmias in the elderly: evaluation and medical management. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):665-77.
7. Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):539-53.
8. Mirza M, Strunets A, Shen WK, Jahangir A. Mechanisms of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):555-73.
9. Go AS, Hylek EA, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18):2370-5.
10. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(1):47-53.
11. Bulanova NA, Stazhadze LL, Alekseeva LA et al. The prevalence of atrial fibrillation in patients seen in outpatient settings. *Kardiologia* 2011; 12: 29-35. In Russian (Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л., Алексеева Л.А. и др. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники. *Кардиология* 2011; 12: 29-35).
12. Schwartz JB, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's heart disease—a textbook of cardiovascular medicine*. 9th edition. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 1727-56.
13. Deneer VH, van Hemel NM. Is Antiarrhythmic Treatment in the Elderly Different? A Review of the Specific Changes. *Drugs Aging* 2011;28(8):617-33.
14. Frishman WH, Aronow WS. Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs in Elderly Patient. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):575-615.
15. Piori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-867.
16. Tamargo J, Le Heuzey JY, Mabou P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(5):549-67.
17. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-95.
18. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:555-62.
19. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324:781-8.
20. Akiyama T, Pawitan Y, Campbell WB, et al. Effects of advancing age on the efficacy and side effects of antiarrhythmic drugs in post-myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias. The CAST Investigators. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:666-67.
21. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149(3):139-52.
22. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging* 2015;32(10):835-48.
23. Kalus JS. Pharmacological management of atrial fibrillation: established and emerging options. *J Manag Care Pharm* 2009;15(6 Suppl B):S10-8.
24. RuDusky BM. Cholestyramine therapy for quinidine-induced diarrhea. *Case reports. Angiology* 1997;48(2):173-6.
25. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernalkalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014;16(2):162-73.
26. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46.
27. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 781-7.
28. Starodubtsev AK, Kuznetsov AB. Chapter 19. Application of certain aspects of the pharmacokinetics of anti-arrhythmic drugs. In: Kukes VG, ed. *Clinical Pharmacokinetics*. Moscow: GEOTAR Media; 2009. pp 399-406. In Russian (Стародубцев А.К., Кузнецов А.Б. Глава 19. Прикладные аспекты фармакокинетики некоторых антиаритмических препаратов. В: Кукес В.Г., ред. *Клиническая фармакокинетика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 399-406).
29. Fattinger K, Vozech S, Ha HR, et al. Population pharmacokinetics of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(3):279-86.
30. Ehrlich C, Tsu LV. Updates in Antiarrhythmic Therapy for Atrial Fibrillation in Geriatric Patients. *Consult Pharm* 2015;30(2):82-91.
31. Kubsova HM, Weber P, Meluzinova H, et al. Benefits and pitfalls of cardiovascular medication in seniors. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(15-16):425-36.
32. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2013;13:52.
33. Szentmiklosi AJ, Szentandrassy N, Hegyi B, et al. Chemistry, physiology, and pharmacology of β -adrenergic mechanisms in the heart. Why are β -blocker antiarrhythmics superior? *Curr Pharm Des* 2015;21(8):1030-41.
34. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1201-8.
35. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37(6):673-9.
36. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213-8.
37. Abete P, Testa G, Della-Morte D, et al. Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Fail Rev* 2013;18(4):529-51.
38. Hanon O. Specificities of heart failure in the elderly. *Presse Med* 2013;42(6 Pt 1):995-1002.
39. Newton PJ, Davidson PM, Reid CM, et al. Acute heart failure admissions in New South Wales and the Australian Capital Territory: the NSW HF Snapshot Study. *Med J Aust* 2016;204(3):113.e1-8.
40. Friocourt P, Belmin J. Cardiovascular agents in the elderly: main rules to optimize their use. *Rev Prat* 2009;59(10):1370-6.
41. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation* 2007;73(1):96-102.
42. Messerli FH, Bangalore S, Yao SS, Steinberg JS. Cardioprotection with beta-blockers: myths, facts and Pascal's wager. *J Intern Med* 2009;266: 232-41.
43. Bangalore S, Pankar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62.
44. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/>. Checked by 15.08.2016.
45. Khouri C, Jouve T, Blaise S, et al. Peripheral vasoconstriction induced by beta-blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(2):549-60.
46. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(11):e113048.
47. Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, et al. Type of β -blocker use among patients with versus without diabetes after myocardial infarction. *Am Heart J* 2014;168(3):273-279.e1.
48. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2015;69(5):550-9.
49. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.
50. Cioffi G1, De Feo S, Pulignano G, et al. Does atrial fibrillation in very elderly patients with chronic systolic heart failure limit the use of carvedilol? *Int J Cardiol* 2006;107(2):220-4.
51. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(1):13-28.
52. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: Which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential. *Arzneimittelforschung* 2010;60(2):57-63.
53. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:713-20.

Поступила: 06.07.2016

Принята в печать: 28.07.2016



К ЮБИЛЕЮ АЛЕКСЕЯ ПЕТРОВИЧА ГОЛИКОВА

Алексей Петрович Голиков – выдающийся ученый-клиницист, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, РАЕН, профессор родился 17 июля 1921 г. в г. Батайск Ростовской области.

В 1940-1945 гг. учился в Военно-морской медицинской академии (ВММА) в Ленинграде. Руководителем кафедры факультетской терапии в эти годы был один из основоположников отечественной кардиологии профессор А.Л. Мясников. Именно его Алексей Петрович считает своим наставником, определившим его дальнейший путь в медицине. Учеба в Академии пришлось на суровые годы войны, тяжелые испытания Ленинградской блокады, прерывалась участием курсантов в военных действиях.

После окончания ВММА А.П. Голиков работает терапевтом в базовом лазарете Северного флота на Новой Земле, где наряду с лечебной работой занимается научными исследованиями по изучению артериального давления у коренных жителей и военно-служащих, прибывших из других регионов России. Полученные результаты послужили основанием для пересмотра существовавших представлений о влиянии сурового климата Заполярья на развитие артериальной гипертонии. Исследования в области артериальной гипертонии А.П. Голиков продолжил в ВММА, где с 1949 г. он работал на кафедре факультетской терапии, возглавляемой профессором З.М. Волынским.

Алексей Петрович обобщает результаты этих исследований в кандидатской диссертации, а затем на протяжении ряда лет глубоко изучает проблему артериальной гипертонии, выполняет новаторские масштабные работы по разработке методов ее ранней диагностики, лечения и профилактики.

Клинико-экспериментальные исследования по проблеме атеросклероза, в том числе приоритетные работы с использованием 4С¹⁴ холестерина, легли в основу докторской диссертации, которую А.П. Голиков защитил в 1968 г. За 20 лет службы на кафедрах факультетской и госпитальной терапии А.П. Голиков прошел путь от ассистента до профессора.

С 1970 г. профессор А.П. Голиков работает руководителем клиники неотложной терапии Четвертого главного управления при МЗ СССР в Москве. В 1971 г. он избирается руководителем отдела острых терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института скорой помощи (НИИСП) им. Н.В. Склифосовского, с которым неразрывно связаны последующие годы многогранной деятельности А.П. Голикова. Основным направлением его научной работы с этого периода становятся неотложные состояния в кардиологии. Труды по проблеме острого

инфаркта миокарда были посвящены вопросам обезболивания, общим закономерностям стресса, нейрогуморальным, гемодинамическим и метаболическим нарушениям в разные периоды развития заболевания. А.П. Голиков первым начал изучать нарушения функции дыхания в неотложной кардиологии и разрабатывать методы их коррекции. Монографии А.П. Голикова «Обезболивание при инфаркте миокарда», «Дыхательная недостаточность в неотложной кардиологии» были удостоены премии им. А.Л. Мясникова Президиума РАМН.

Особое значение имеют многолетние исследования в руководимом профессором А.П. Голиковым отделе неотложной кардиологии НИИСП им. Н.В. Склифосовского по проведению тромболитической терапии, коронароангиопластики со стентированием в первые часы инфаркта миокарда, изучению реперфузионного синдрома и методов его профилактики. А.П. Голиковым и его сотрудниками созданы методы прогнозирования и диагностики осложнений острого периода инфаркта миокарда. Были разработаны подходы к интервенционным вмешательствам и комплексной медикаментозной терапии у больных нестабильной стенокардией.

Важное место в научной работе Алексея Петровича на протяжении многих лет занимают исследования по проблеме гипертонического криза. По результатам исследований А.П. Голикова и его учеников были разработаны методы и алгоритмы дифференцированного лечения различных вариантов гипертонических кризов на догоспитальном и госпитальном этапах, профилактики повторных кризовых состояний.

С 1986 г. профессор А.П. Голиков становится Председателем, а с 1994 г. – президентом Российского научно-медицинского общества терапевтов (РНМОТ), развивает традиции отечественной терапевтической школы, продолжает дело своих учителей и предшественников, последовательно возглавлявших РНМОТ с момента его образования (А.Л. Мясников 1956-65 гг., Е.М. Тареев 1965-86 гг.). Важный результат работы профессора А.П. Голикова на этом по-

сту – принятие РНМОТ в ряды полноправных членов Международного общества интернистов (ISIM) в 1994 г., а также – проходившие на высоком уровне съезды терапевтов России.

Признанием заслуг Алексея Петровича стало избрание его в 1984 г. членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1991 г. – действительным членом АМН СССР. В 2014 г. А.П. Голикову присвоено звание академика Российской академии наук.

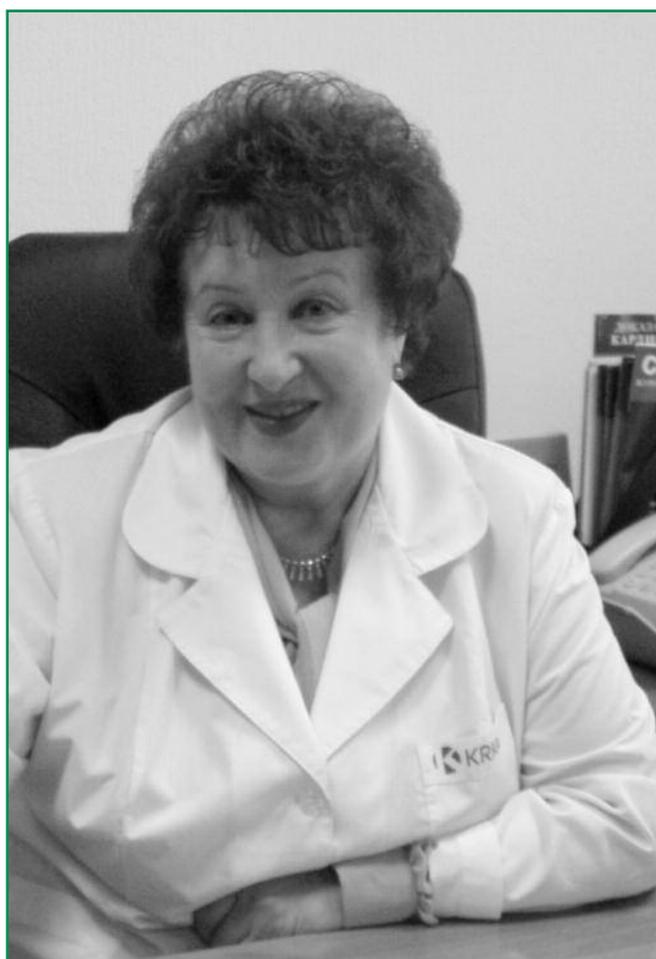
А.П. Голиков соединил в себе талант клинициста, научного исследователя и педагога, организатора здравоохранения и медицинской науки. Под его руководством выполнены 61 кандидатская и 14 докторских диссертаций. Он – автор 12 изобретений, 15 рационализаторских предложений, 6 монографий, более 700 научных работ. Он является членом редколлегии ряда медицинских журналов, в том числе – «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Терапевтический архив», «Кардиология», «Физиология человека», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

За выдающиеся достижения в медицинской науке и заслуги в подготовке научных кадров А.П. Голиков удостоен правительственных наград, Государственной премии и премии мэрии г. Москвы. За участие в Великой Отечественной войне награжден двумя орденами Отечественной войны II степени и орденом Красной Звезды, медалью «За оборону Ленинграда». Свой юбилей А.П. Голиков встречает, окруженный уважением учеников и многих поколений врачей, научной и медицинской общественности.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет Алексея Петровича с юбилеем, искренне желает доброго здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов в его разносторонней деятельности на благо здравоохранения и медицинской науки России.

Поступила: 02.08.2016

Принята в печать: 02.08.2016



ПОЗДРАВЛЯЕМ АЛЯРУ НУРМУХАМЕТОВНУ ЗАКИРОВУ!

В июле отметила юбилей Аляра Нурмухаметовна Закирова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической кардиологии Института дополнительного профессионального образования (ИДПО) Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), заслуженный деятель науки и заслуженный врач Республики Башкортостан.

А.Н. Закирова окончила лечебный факультет БГМУ, работала врачом-терапевтом в поликлинике. Обучалась в клинической ординатуре в Ленинградском институте гематологии, затем работала врачом-гематологом в Республиканской клинической больнице. Вся ее последующая трудовая деятельность связана с БГМУ, она прошла сложный путь от ассистента, доцента до профессора, заведующего кафедрой клинической кардиологии ИДПО БГМУ.

В 1981 г. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова А.Н. Закирова под руководством профессора Б.Х. Ахметовой и к.б.н. В.З. Ланкина защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-диагностическое значение показателей перекисного окисления липидов при ишемической болезни сердца». В 1995 г. в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Минздрава РФ она защитила докторскую диссертацию на тему «Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и микрореологические болезни сердца». В 1998 г. ей присвоено ученое звание профессора.

Аляра Нурмухаметовна стояла у истоков создания в БГМУ кафедры клинической кардиологии ИДПО, которая под ее руководством проводит большую работу

по подготовке кадров для практического здравоохранения. А.Н. Закирова – прекрасный педагог, она пользуется большим авторитетом у слушателей циклов повышения квалификации, ординаторов и интернов. Ее лекции посвящены актуальным проблемам кардиологии, отличаются новизной представленной информации и высоким профессионализмом. Кафедра клинической кардиологии за 20 лет деятельности выросла и превратилась в хорошо организованный научно-исследовательский и педагогический коллектив, имеющий высокий рейтинг в университете и за его пределами. В 2010 г. профессор А.Н. Закирова признана Лауреатом Национальной премии «Пурпурное сердце» в области кардиологии как руководитель лучшего в России образовательного центра по кардиологии.

В деятельности профессора А.Н. Закировой гармонично сочетаются качества опытного педагога, блестящего клинициста и талантливого ученого. Сфера научных интересов профессора А.Н. Закировой обширна, включает широкий круг вопросов и направлена на установление роли процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндо-

теля, генетических и профибротических факторов в активации процессов ремоделирования миокарда и развитии ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и внезапной смерти, артериальной гипертонии и сердечной недостаточности, а также – на разработку новых диагностических и прогностических критериев при сердечно-сосудистых заболеваниях, научное обоснование применения инновационных методов лечения.

Профессор А.Н. Закирова – известный ученый, в Башкортостане она создала научную школу ученых-кардиологов. Под руководством профессора А.Н. Закировой защищена 41 кандидатская диссертация по актуальным проблемам кардиологии. Ее клинический и педагогический опыт нашел отражение в 624 научных трудах, из них 18 опубликованы в международных изданиях, ею написано 20 учебных пособий и указаний для врачей. Под ее руководством выполнено государственное задание, утвержденное Минздравом РФ в разделе «Фундаментальные научные исследования». А.Н. Закирова является региональным координатором 3-х международных и 38-ми Российских многоцентровых исследований.

Она входила в состав Ученого Совета Минздрава РФ по кардиологии, являлась председателем диссертационного совета БГМУ по специальностям «кардиология» и «неврология», членом диссертационного совета по кардиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования.

Профессор А.Н. Закирова активно занимается общественной деятельностью, она являлась главным специалистом-кардиологом Башкортостана (2000-2005) и главным кардиологом Управления здравоохранения г. Уфы (2005-2014). Ею внесен значительный вклад в развитие кардиологической службы города Уфы и республики.

Профессор А.Н. Закирова принимала активное участие в выполнении в республике Башкортостан федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ», ею подготовлена и реализована городская целевая программа «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний среди населения г. Уфы на 2007-2011 гг.», под ее руководством проведен мониторинг для выявления артериальной гипертонии среди населения г. Уфы.

Профессор А.Н. Закирова является членом Правления и Экспертного Совета Дирекции образовательных программ Российского кардиологического об-

щества, членом Правления Среднеазиатского общества кардиологов тюрко-язычных стран, председателем Башкирского кардиологического общества, членом Европейского общества кардиологов. Она – член редколлегии 3-х рецензируемых журналов («Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Кардиологический вестник», «CardioСоматика»).

Профессор А.Н. Закирова принимает активное участие в организации и работе Российских, республиканских и международных конференций, проводит Школы-семинары, симпозиумы, читает лекции и проводит образовательные программы для врачей по актуальным проблемам кардиологии. Многократно входила в состав оргкомитета Российского конгресса кардиологов, Среднеазиатского конгресса кардиологов тюрко-язычных стран, конгресса кардиологов Приволжского округа.

Широта кругозора, доброжелательность и требовательность, высокий профессионализм, полная самоотдача в работе, глубокие знания по изучаемой научной проблеме, душевность и отзывчивость снискали заслуженный авторитет, огромное уважение и любовь коллег по работе, учеников и пациентов.

За многолетний труд и вклад в развитие здравоохранения и образования Республики Башкортостан А.Н. Закирова удостоена почетных званий – «Заслуженный врач Республики Башкортостан» (1996), «Заслуженный деятель науки республики Башкортостан» (2001). По результатам профессионального конкурса среди медиков республики она завоевала звание «Лучший врач-кардиолог г. Уфы и Башкортостана 2011 года». В 2011 г. профессор А.Н. Закирова награждена Дипломом Всероссийского научного общества кардиологов «Почетный кардиолог России». В 2013 г. за заслуги в области здравоохранения награждена Почетной грамотой Минздрава РФ.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», коллеги и ученики с большим удовольствием поздравляют с юбилеем дорогую Аляру Нурмухаметовну, желают ей крепкого здоровья, удовлетворения от активной врачебной, научной и педагогической деятельности, новых успехов и достижений на благо родного города, республики, России.

Поступила: 04.07.2016

Принята в печать: 03.08.2016



К ЮБИЛЕЮ ЮРИЯ МИХАЙЛОВИЧА ПОЗДНЯКОВА

17 июля 2016 г. свой юбилей отметил выдающийся отечественный кардиолог, доктор медицинских наук, профессор Поздныков Юрий Михайлович.

Юрий Михайлович Поздныков родился в 1941 г. в семье полковника Советской Армии и медицинской сестры. После окончания в 1965 г. Рязанского медицинского института Ю.М. Поздныков работал в ЦРБ г. Ржева (Тверская область). Здесь, под руководством наставника Любови Михайловны Грачевой проходило освоение врачебного мастерства. Проведя в г. Ржев 20 плодотворных лет, Ю.М. Поздныков занимал должности заведующего кардиологическим отделением и заместителя главного врача по медицинской части. Под его руководством еще тогда были внедрены технологии, опередившие время: дистанционная регистрация ЭКГ по телефону, эхокардиография, организован один из первых в СССР блоков неотложной кардиологии. С особой благодарностью Юрий Михайлович вспоминает своих учителей: Лидию Кузьминичну Магомедову – заслуженного врача СССР и главного терапевта Калининской области и Виолена Степановича Волкова – заслуженного деятеля науки РФ, заведующего кафедрой госпитальной терапии Тверской медицинской академии. Благодаря их терпеливому наставничеству и личному примеру Юрий Михайлович сформировался не только как врач, но и как успешный организатор и плодотворный ученый.

С 1986 г. по настоящее время Ю.М. Поздныков работает в должности заведующего кардиологическим отделением ГБУЗ МО «Жуковская городская клиническая больница» (ГКБ) и является руководителем Московского областного кардиологического центра.

В 1997 г. Ю.М. Поздныкову присуждена ученая степень доктора медицинских наук, в 1999 г. – присвоено ученое звание профессора. Юрий Михайлович Поздныков – врач высшей квалификационной категории, Заслуженный врач России. При его непосредственном участии внедрены в практику кардиологического отделения Жуковской ГКБ новые современные технологии: телемедицинский центр для дистанционного обучения врачей и консультирования сложных больных, аритмологический кабинет для больных с нарушениями ритма и проводимости, кабинеты интенсивной наружной контрпульсации и ударно-волновой терапии для пациентов с ишемической болезнью сердца, и многое другое.

С 2002 по 2014 гг. Ю.М. Поздныков занимал должность главного внештатного кардиолога Московской области и Центрального Федерального округа, осуществляя сложную координационную и экспертную работу в регионе. Благодаря его активной деятельности было проведено 44 научно-практических конференций различного уровня, в т.ч. – 12 крупных съездов для врачей, кардиологов и терапевтов. Одним из последних достижений Ю.М. Поздныкова является создание Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», включающего отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиологическое отделение, блок реанимации и интенсивной терапии, и оказывающего экстренную помощь больным с острым коронарным синдромом.

Являясь сотрудником Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава РФ, Ю.М. Поздняков вносит большой вклад в развитие профилактической кардиологии. Благодаря его усилиям в различных регионах Центрального Федерального округа и Московской области проводятся «Праздники здорового сердца», открыты кабинеты «Здорового сердца», организованы «Школы здоровья», «Коронарные клубы», «Школы для больных сердечной недостаточностью». В настоящее время в Московской области успешно функционируют 128 школ для больных артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, 6 Коронарных клубов. Результатом научной деятельности Ю.М. Позднякова стало издание 45 печатных работ, из них – 7 монографий. Под его руководством разработаны и тиражированы в Московской области организационно-методические пособия, клинические руководства для врачей. Особым признанием у врачей и пациентов пользуется изданная Ю.М. Поздняковым серия памяток для населения по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и вопросам кардиореабилитации, отличающиеся популярным языком и ярким оформлением.

Ю.М. Поздняков, как член координационного Совета по кардиологии Минздрава РФ, участвовал в разработке приказов по развитию кардиологической службы в РФ, руководил группой экспертов общества кардиологов России по разработке Национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение стабильной стенокардии». Ю.М. Поздняков является членом президиума Российского кардиологического общества. С 2007 г. – он президент Национального медицинского общества профилактической кардиологии. С 2010 г. – президент Клуба аритмологов России, с 2005 г. – член редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

Под научным руководством Ю.М. Позднякова защищено 7 диссертаций на научную степень кандидата медицинских наук и 1 диссертация на степень доктора медицинских наук.

Значительный вклад Ю.М. Позднякова в развитие здравоохранения нашел свое признание в виде многочисленных наград: значок «Отличник здравоохранения» (1980 г.); орден «Дружбы народов» (1981 г.); серебряная медаль Главного комитета ВДНХ за до-

стигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР (1985 г.); бронзовая медаль Главного комитета ВДНХ за достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР (1986 г.); бронзовая медаль Главного комитета ВДНХ за достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР (1999 г.); почетное звание «Заслуженный врач РФ» (2000 г.); медаль «Лауреат ВВЦ» (2005 г.); медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2006 г.); знак ордена «За честь, доблесть, созидание, милосердие» (2006 г.); лауреат международной премии «Профессия-жизнь» в номинации «Верность профессии» (2006 г.); знак губернатора Московской области «Благодарю» (2006 г.); Почетный гражданин г. Жуковского (2007 г.); премия лучшим врачам России «Призвание» (2007 г.); орден Ломоносова Национального комитета общественных наград РФ за заслуги и большой личный вклад в развитие отечественной медицины и здравоохранения (2007 г.); Почетный кардиолог России (2009 г.); орден Почета (2012 г.); лауреат премии губернатора Московской области «Наше Подмосковье» (2013 г.); лауреат премии «За заслуги перед Российским кардиологическим обществом», (2015 г.); знак «За заслуги перед Московской областью III степени» (2016 г.).

Реализовавшись как успешный врач, организатор, общественный и научный деятель, Юрий Михайлович Поздняков является наставником для многих врачей из различных регионов РФ. Среди его воспитанников есть доктора медицинских наук, главные врачи лечебных учреждений, заведующие кардиологическими отделениями и медицинскими лабораториями, ведущие научные сотрудники. Большой его заслугой является умение создавать профессиональный коллектив единомышленников.

Дорогой Юрий Михайлович! Ваши коллеги, ученики сердечно поздравляют Вас с юбилеем, желают долгих активных лет жизни, новых достижений и широкого признания ваших талантов! Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с удовольствием присоединяется к поздравлениям и пожеланиям его коллег и учеников!

Поступила: 15.08.2016

Принята в печать: 15.08.2016

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента Российской Федерации в Северо-Кавказском
федеральном округе России
Администрация президента Чеченской Республики
Министерство здравоохранения Чеченской Республики
Чеченский государственный университет
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"

VI НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА

25-26 октября 2016 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VI научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Грозный, ул. Шерипова, дом 32, главный корпус Чеченского государственного университета.

Тематика конгресса

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа размещается на www.cardio-progress.ru за 15 дней до начала Конференции.

Тезисы

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика). Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб с учетом НДС (сумма не включает стоимость сборника тезисов). От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».
127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6 корпус 2, оф. 213
ИНН/КПП 7715491092/771501001 ОГРН 1127799005179
Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359
в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225,
к/с 30101810400000000225

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 октября 2016 г.

Правила оформления тезисов:

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна. Пример оформления:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)
Иванов И.И., Сидоров С.С.
Областная клиническая больница, Рязань, Россия
(точку не ставить)

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИ-Москва1, для одной (первой) работы и ИвановИИ-Москва2 – для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов и знаков препинания.

2) Создать файл с контактной информацией КонтактИвановИИМосква1, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в электронном виде в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма ука-

зать ТезисыИвановИИМосква1. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы)
- файл с информацией о контактном лице

ВНИМАНИЕ! Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

Регистрация и свидетельство с кредитными часами

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе конференции не требуются. Зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именную бейдж, сертификат участия и сборник научных материалов конференции без оплаты. Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: registraciya.cardio@gmail.com. Всем зарегистрированным участникам конференции будут выданы свидетельства с 10 кредитными часами непрерывного медицинского образования (приказ Минздрава России от 11 ноября 2013 года № 837).

E-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261
Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор
Тел.: 8926 228 3309, 8 (499) 5536903
E-mail: mmamedov@mail.ru

НОВЫЕ ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ВНОВЬ ПОДТВЕРДИЛИ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА КСАРЕЛТО® У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ПРЕСС-РЕЛИЗ КОМПАНИИ BAYER)

Компания Bayer AG и ее партнер Janssen Pharmaceuticals, Inc. объявили о результатах нового исследования реальной клинической практики REVISIT US, показавшего снижение частоты ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на фоне терапии препаратом Ксарелто® (ривароксабан) по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Эти результаты дополняют и вновь подтверждают данные клинического исследования III фазы ROCKET AF и международного проспективного исследования XANTUS. Результаты исследования REVISIT US, включившего почти 23000 пациентов в США и проводившегося в условиях реальной клинической практики, были представлены на 12-ом ежегодном конгрессе Европейского аритмологического сообщества (European Cardiac Arrhythmia Society).

Поступила: 05.07.2016
Принята в печать: 05.08.2016

Исследование REVISIT US представляет собой ретроспективный анализ страховых заявок, выполненный с использованием базы данных US MarketScan, и посвященный оценке частоты ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений (ВЧК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза, получающих ривароксабан или варфарин в повседневной практике. Результаты исследования показали, что терапия ривароксабаном ($n=11411$) ассоциировалась со снижением относительного риска ишемического инсульта на 29% ($p>0,05$) при снижении относительного риска ВЧК на 47% ($p<0,05$) по сравнению с варфарином ($n=11411$). При анализе комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и ВЧК) было получено статистически значимое снижение относительного риска этих осложнений на фоне приема ривароксабана по сравнению с варфарином на 39% ($p<0,05$) [1]. Полученные результаты в целом соответствуют данным клинического исследования III фазы ROCKET AF и международного проспективного исследования XANTUS.

«Ввиду возможности развития необратимых повреждений ишемический инсульт и внутричерепные кровотечения являются двумя очень серьезными состояниями, вызывающими опасения, как у клиницистов, так и у пациентов», – сказал профессор Крейг Колеман (Craig Coleman), Профессор фармацевтической практики (Professor of Pharmacy Practice) Университета Коннектикута, США, представивший результаты исследования REVISIT US на заседании ECAS. «Основной целью всегда является достижение благоприятного профиля безопасности, однако предотвращение кровотечений не должно сопровождаться повышением риска инсульта.

Таким образом, крайне важно убедиться в том, что результаты исследований повседневной клинической практики вновь подтверждают возможность достичь снижения частоты как инсультов, так и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП неклапанного генеза на фоне терапии ривароксабаном».

«Несмотря на то, что основополагающее исследование III фазы ROCKET AF остается золотым стандартом для оценки эффективности и безопасности препарата, данные реальной клинической практики играют не менее важную роль в дополнении массива знаний о лечении различных типов пациентов», – говорит доктор Майкл Девой, руководитель отдела фармакобезопасности и главный медицинский советник Bayer AG. «Мы рады, что исследования реальной клинической практики по всему спектру зарегистрированных показаний одно за другим продолжают подтверждать высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности Ксарелто®».

Исследование REVISIT US является важнейшим вкладом в исследовательскую программу, посвященную всестороннему изучению ривароксабана, которая к моменту ее завершения будет включать более 275000 человек как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях реальной клинической практики.

Об исследовании REVISIT US

Исследование REVISIT US посвящено оценке эффективности и безопасности применения ривароксабана по сравнению с варфарином у взрослых пациентов с ФП неклапанного генеза, ранее не принимавших антикоагулянты, в условиях реальной клинической

практики. В целом в группы варфарина и ривароксабана было включено по 11411 пациентов; анализ проводили с использованием базы данных US MarketScan о страховых заявках в период с 1 января 2012 г. до 31 декабря 2014 г.

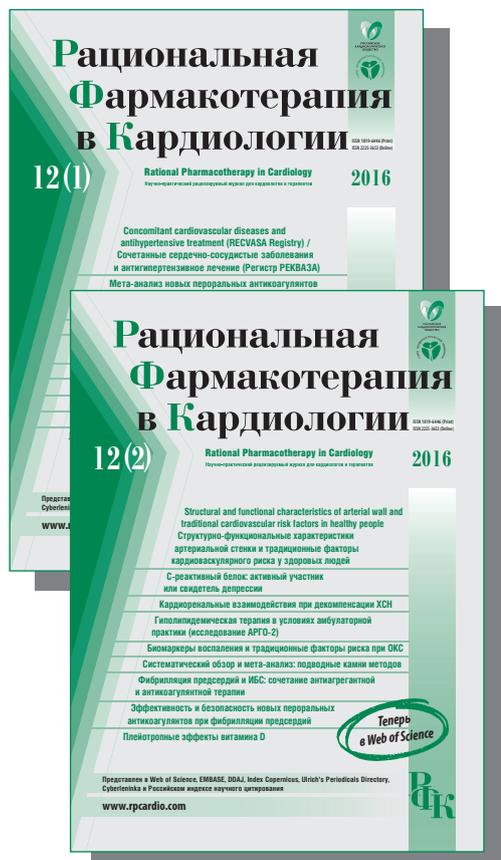
Пациенты, включенные в исследование REVISIT US, должны были иметь оценку по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 или более балла, длительность непрерывного наблюдения – не менее 180 дней и как минимум 2 диагностических кода ФП неклапанного генеза по МКБ-9. Критериями исключения являлись случаи инсульта, системных эмболий или внутримозгового кровотечения в анамнезе. Был выполнен регрессионный анализ для конечных точек «ишемический инсульт и ВЧК» с использованием когорты попарно подобранных по показателю предрасположенности пациентов. При этом учитывались только первичные (основные) диагнозы. Результаты были представлены в виде отношений рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Конечные точки, выбранные для исследования REVISIT US, характеризовались наибольшей вероятностью точного кодирования, меньшей вариабельностью данных в

страховых заявках и равной высокой значимостью для оценки профиля «польза-риск».

На фоне терапии ривароксабаном частота ишемического инсульта составила 0,54% в год по сравнению с 0,83% в год в группе варфарина (ОР=0,71; 95% ДИ 0,47-1,07). Частота ВЧК в группе ривароксабана составила 0,49% в год по сравнению с 0,96% в год в группе варфарина (ОР=0,53; 95% ДИ 0,35-0,79) [1]. По данным исследования III фазы ROCKET AF прием ривароксабана ассоциировался со сходной частотой ишемического инсульта по сравнению с варфарином (1,6% в год в группе ривароксабана против 1,6% в год в группе варфарина) и статистически значимо более низкой частотой ВЧК по сравнению с варфарином (0,5% в год в группе ривароксабана против 0,7% в год в группе варфарина (ОР=0,67; 95% ДИ 0,47-0,93) [2].

1. Coleman CI, Antz M, Simard E, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Oral Presentation at ECAS 2016. 17 April 2016.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New Eng J Med* 2011;365:883-91.

Поступила: 05.07.2016
Принят в печать: 05.08.2016



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на 2017 г.
(6 номеров) Вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на 2017 г.
(6 номеров) 1320 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

2017

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 _____

Плательщик (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)

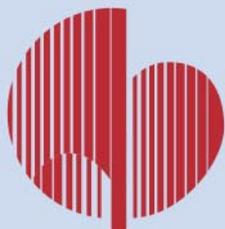
Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____



IV Eurasian congress of cardiology

*Armenia, Yerevan,
October 10-11, 2016*

*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

*Tel. /fax: +7(495)414-62-14
E-mail: Eurasian@cardioweb.ru
www.cardioweb.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



V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Актуальные Вопросы Диагностики и Лечения Фибрилляции Предсердий



07 октября 2016 года

Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

www.pirogov-center.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии

Российское научное общество по изучению легочной гипертензии

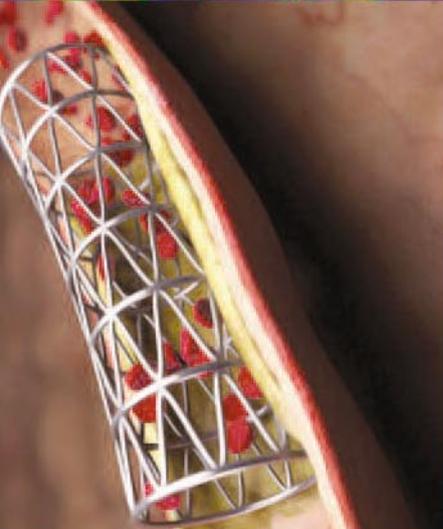
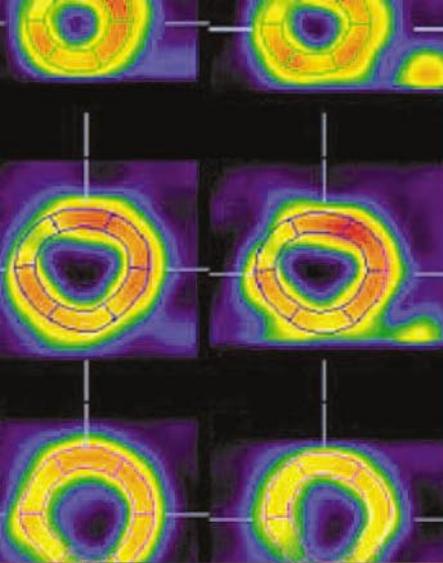


IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять*1-6

Прадакса® – единственный НОАК,
профиль безопасности которого
подтвержден в независимом
исследовании FDA (>134 000
пациентов)²

Прадакса® 150 мг – единственный
НОАК, превзошедший варфарин
в снижении риска ишемического
инсульта¹

*снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий
НОАК – новый оральный антикоагулянт
FDA – Food and Drug Administration - управление по контролю за продуктами и лекарствами
Министерства здравоохранения США

«У меня много планов. Инсульт в них не входит»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Ezekovitz M. et al. Presentation # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mlid=3281&key=dddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928f645&key=cd21f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефрак-

ционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетокконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие:** побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов и инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота,

нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой²⁻⁶



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

