

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Резистентная артериальная гипертензия у пациентки с метаболическим синдромом Драпкина О.М., Сибгатуллина Ю.С.	692
Стентирование «незащищенного» ствола левой коронарной артерии при проксимальной хронической окклюзии правой коронарной артерии Чигидинова Д.С., Руденко Б.А., Шаноян А.С., Шукуров Ф.Б.	698

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезни системы кровообращения Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А., Белова О.А., Кравцова Е.А., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Миронова А.А., Долотовская П.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Абрамова М.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Деев А.Д.	703
Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в российской федерации Муромцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Шальнова С.А., Бойцов С.А.	711

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Прогноз при транскатетерной имплантации аортального клапана Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С.	718
---	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы Стрелкова С.Н., Овсянников К.В., Уткина Н.И.	725
Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В.	733
Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б.	743

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение эноксапарина при остром коронарном синдроме Смирнова Е.А., Якушин С.С.	749
---	-----

ЮБИЛЕИ

Владимиру Семеновичу Задионченко 75 лет!	758
К 85 – летию Александра Васильевича Тугева	760

ИНФОРМАЦИЯ

Академики РАН и члены-корреспонденты РАН, избранные общим собранием членов РАН 27-28 октября 2016 г. по отделениям физиологии и медицины	762
Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 мая 2017 г., Москва Информационное письмо	765
Новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований реальной клинической практики из разных стран вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксана (Ксарелто® СПАФ) компании Bayer Пресс-релиз компании Bayer.	766
Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2016 г.	768
Подписка на журнал	771

NOTES FROM PRACTICE

Resistant Hypertension in a Patient with Metabolic Syndrome Drapkina O.M., Sibgatullina J.S.	692
Stenting of "Unprotected" Left Main Coronary Artery with Concomitant Proximal Chronic Occlusion of the Right Coronary Artery Chigidinova D.S., Rudenko B.A., Shanoyan A.S., Shukurov F.B.	698

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow-up Monitoring Data Boytsov S.A., Loukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A., Belova O.A., Kravtsova E.A., Dovgalevsky P.Ya., Furman N.V., Mironova A.A., Dolotovskaya P.V., Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Abramova M.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Deev A.D.	703
The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation Muromtseva G.A., Deev A.D., Konstantinov V.V., Shalnova S.A., Boytsov S.A.	711

INNOVATIVE CARDIOLOGY

The Prognosis in Transcatheter Aortic Valve Implantation Imaev T.E., Komlev A.E., Akchurin R.S.	718
---	-----

POINT OF VIEW

Role of Non-drug Therapies of Metabolic Syndrome: Challenges and Prospects Strelkova S.N., Ovsyannikov K.V., Utkina N.I.	725
Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V.	733
Heart Failure and Diabetes Mellitus: Selected Issues of Etiology and Pathogenesis, Prognosis and Treatment Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B.	743

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

The Use of Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome Smirnova E.A., Yakushin S.S.	749
---	-----

ANNIVERSARIES

Vladimir S. Zadionchenko is 75 Years Old!	758
On the 85-th Anniversary of Alexander V. Tueva	760

INFORMATION

RAS Academicians and Corresponding Members of RAS Elected by the General Meeting of Members of RAS on October 27-28, 2016 by Departments of Physiology and Medicine	762
All-Russian Scientific and Practical Conference "Non-Communicable Diseases and the Health of the Population of Russia", May 16-18, 2017, Moscow Information Letter	765
New Data of Extensive Research Program and the Results of Studies in Real Clinical Practice from Different Countries Reaffirmed the High Efficacy and a Favorable Safety Profile of Rivaroxaban (Xarelto®) from the Bayer Company Press Release of the Bayer Company.	766
Index of the Papers Published in the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal in 2016	768
Subscription to the Journal	771

The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 2011–2015

Stepan A. Smetnev, Alexandra I. Ershova, Radmila S. Bogdanova,
Alexey N. Meshkov*, Sergey A. Boytsov

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

Aim. To estimate the effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) at outpatient and hospital treatment stages in patients at high and very high cardiovascular risk during 2011–2015.

Material and methods. In a cross-sectional epidemiological study we analyzed LLT in hospital patients for the period April–May 2011, 2012 and 2015. All data were obtained from randomly selected case-records of patients ($n=548$; 20% of all hospital patients over the study period). Risk categories of patients as well as target levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol were determined according to the current clinical guidelines for the respective year. Outpatient LLT was administered in local out-patient clinics and hospital one – in the clinic of State Research Centre for Preventive Medicine.

Results. The most commonly prescribed group of lipid-lowering drugs was statins, while combined treatment or monotherapy with other lipid-lowering agents were used only in rare cases. From 2011 to 2015 the proportion of patients taking statins before admission increased from 20% to 49.8% (from 23.1% up to 29.6% of patients at high cardiovascular risk and from 28% up to 68.5% of patients at very high cardiovascular risk, respectively). During hospitalization the proportion of individuals receiving statins increased from 49.8% to 72.9%, from 29.6% to 74% and from 68.5% to 95.3% in general group, among patients at high and very high cardiovascular risk, respectively. In 2015 LDL cholesterol target levels were achieved in 14.8% and 7.1% of patients at high and very high risk, respectively. In-hospital rate of simvastatin administration reduced from 33.6% to 0.5%, whereas prescription of atorvastatin and rosuvastatin increased from 31.4% to 64.5% and from 3.6% to 9.9%, respectively. Average dose of statins (in conversion to atorvastatin) increased from 10 mg to 20 mg in high-risk patients and from 10 mg to 40 mg – in very high risk group.

Conclusion. Positive trend in frequency of LLT prescription was demonstrated in patients at high and very high cardiovascular risk during 2011–2015. Nevertheless, significant number of patients in out-patient clinics still remains under non-optimal treatment.

Keywords: low-density lipoprotein cholesterol, cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, ezetimibe.

For citation: Smetnev S.A., Ershova A.I., Bogdanova R.S., Meshkov A., Boytsov S.A. The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 2011–2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):622–630. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630

Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011–2015 гг.

Степан Александрович Сметнев, Александра Игоревна Ершова, Радмила Сергеевна Богданова, Алексей Николаевич Мешков*, Сергей Анатольевич Бойцов

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

Цель. Изучить эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011–2015 гг.

Материал и методы. В кросс-секционном эпидемиологическом исследовании проведен анализ гиполипидемической терапии за период апрель–май 2011, 2012 и 2015 гг. у пациентов стационара. Все данные были получены из случайно отобранных историй болезни пациентов, которые находились на госпитализации за указанный период ($n=548$; 20% от всех госпитализированных за изучаемый период). Категории риска пациентов, а также целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определялись согласно актуальным клиническим рекомендациям для каждого года. Терапией амбулаторного этапа считалась гиполипидемическая терапия, которая назначалась врачами поликлиники по месту жительства пациента. Терапия госпитального этапа назначалась врачами стационара.

Результаты. Наиболее часто назначаемой группой гиполипидемических препаратов были статины, комбинированная терапия и монотерапия другими гиполипидемическими препаратами применялись лишь в единичных случаях. С 2011 по 2015 гг. доля пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, возросла с 20% до 49,8% (с 23,1% до 29,6% среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, при очень высоком сердечно-сосудистом риске – с 28% до 68,5%). Во время госпитализации в стационар доля лиц, получающих статины, увеличивалась с 49,8% до 72,9% в общей группе, с 29,6% до 74% при высоком сердечно-сосудистом риске и с 68,5% до 95,3% при очень высоком сердечно-сосудистом риске. Целевые уровни ХС ЛПНП в 2015 г. достигнуты у 14,8% и у 7,1% при высоком и очень высоком риске, соответственно. В стационаре частота назначения симvastатина снизилась (с 33,6% до 0,5%), а atorvastatina и rosuvastatina – увеличилась (с 31,4% до 64,5% и с 3,6% до 9,9%, соответственно). Отмечено увеличение средней дозы статинов (в пересчете на atorvastatin) при высоком риске с 10 мг до 20 мг, а при очень высоком риске – с 10 мг до 40 мг.

Заключение. Показана положительная динамика в частоте назначения гиполипидемической терапии пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период с 2011 по 2015 гг. Существенное число пациентов на амбулаторном этапе продолжает лечиться неоптимально.

Ключевые слова: холестерин липопротеидов низкой плотности, сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, аторвастатин, симвастатин, розувастатин, эзетемиб.

Для цитирования: Сметнев С.А., Ершова А.И., Богданова Р.С., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 гг. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):622-630. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630>

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): meshkov@lipidclinic.ru

Received / Поступила: 17.09.2016

Accepted / Принята в печать: 25.10.2016

Nowadays in spite of the fact that doctors have at their disposal effective and safe hypolipidemic agents, statins first of all, the problem of effective treatment of hypercholesterolaemia as one of major cardiovascular disease risk factors, often remains unsolved. This fact is proved by studies evaluated lipid-lowering therapy (LLT) efficiency in various countries including Russia [1-3]. One of the earliest Russian pharmaco-epidemiological studies was Moscow Statin Survey (MSS), conducted in 2004-2005 and devoted to the evaluation of the low density lipoprotein (LDL) cholesterol target levels achievement under statin treatment in patients with documented ischemic heart disease (IHD) in daily clinical practice. Thus, among 1152 patients with IHD and dyslipidaemia only 13.4% individuals had the target levels of LDL cholesterol [3].

Among the International projects we can mark the CEPHEUS (Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia), which evaluated the current practice and efficiency of the LLT worldwide and aimed to identify the potential characteristics of patients and clinicians associated with the LDL cholesterol target level non-reaching. The study was performed in 29 countries in Asia, Western Europe, Eastern Europe, the Middle East, and Africa and also in Russia during 2010-2011. Totally 35121 patients were observed, 90.3% of them received statin monotherapy, and only 49.4% of patients reached the recommended LDL cholesterol target levels [4]. In Russia 99.3% of patients, included into the study, were initially under lipid-lowering statin therapy, but the LDL cholesterol target levels, recommended by Russian Society of Cardiology in 2007, was reached only in 34.5% of participants [1]. DYSIS (Dyslipidaemia International Study) study revealed that LDL cholesterol target levels were not reached in 37-61.8% of patients in different countries of Europe, Canada, Middle East, Africa and Russia in 2011-2012 [5,6]. In Russia DYSIS study included 1586 outpatients with different cardiovascular risk categories under statin therapy. The LDL cholesterol target levels were reached in 12.2% and 53.4% of patients with very high and moderate risk [2]. Provided data revealed the necessity of further monitoring of LLT efficiency. Thus, the aim of our

В настоящее время, несмотря на наличие в арсенале врачей эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов, в первую очередь статинов, проблема эффективного лечения гиперхолестеринемии как одного из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний часто остается неразрешенной. Этот факт подтверждают исследования по оценке эффективности гиполипидемической терапии (ГЛТ) в разных странах, в том числе и в России [1-3]. Одним из самых первых фармако-эпидемиологических исследований, проведенных в России, было исследование Moscow Statin Survey (MSS), проведенное в 2004-2005 гг., посвященное оценке достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на терапии статинами в повседневной клинической практике у больных с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС). Из 1152 пациентов с ИБС и дислипидемией, включенных в исследование, целевые значения ХС ЛПНП имели только 13,4% [3].

Среди международных проектов следует отметить такое исследование, как CEPHEUS (Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia), целью которого была оценка текущего использования и эффективности ГЛТ в мире и идентификация возможных характеристик пациентов и врачей, связанных с недостижением целевых уровней ХС ЛПНП. Исследование проводилось в 29 странах Азии, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Африки, а также в России в 2010-2011 гг. Всего в нем приняло участие 35121 пациент, из которых 90,3% находились на монотерапии статинами, и только 49,4% пациентов достигли рекомендованных уровней ХС ЛПНП [4]. В России 99,3% пациентов, включенных в исследование, ранее получали ГЛТ статинами, но целевых значений ХС ЛПНП согласно рекомендациям ВНОК от 2007 г. достигли только 34,5% пациентов [1]. Еще в одном исследовании – DYSIS (Dyslipidaemia International Study), которое также проходило преимущественно в 2011-2012 гг. на территории Европы, Канады, Ближнего Востока, Африки и России, было показано, что процент недостижения целевых значений колебался от 37% до 61,8% в различных странах [5,6]. В исследовании DYSIS в России приняло участие 1586 амбулаторных пациентов с различной степенью кардиоваскулярного риска, находящихся на терапии статинами. Среди пациентов очень высокого риска целевые уровни ХС ЛПНП были выявлены у 12,2% пациентов, при умеренном риске – у 53,4% [2]. Представленные

study was to estimate the effectiveness of hypolipidemic therapy in hospital patients at high and very high cardiovascular risk, who were admitted to the clinic of the State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation during 2011, 2012 and 2015.

Material and methods

All patients hospitalized during the period of April-May in 2011, 2012 and 2015 to the clinic of State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation ($n=2740$) were included into this study while data for analysis were obtained from randomly selected case-records (20% of all hospital patients during every study periods). Numbers of enrolled patients were 140, 205 and 203 individuals in 2011, 2012 and 2015, respectively. The following data were analyzed: age, cardiovascular risk degree, blood levels of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides (TGs), and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Concomitant conditions and complications were also considered: IHD, myocardial infarction, arterial hypertension, diabetes mellitus, and acute stroke (AS), atherosclerosis of peripheral arteries, hyperlipidaemia, chronic heart failure and chronic kidney disease (CKD). Moreover, acute stroke, atherosclerosis of peripheral arteries and CKD were recorded only in 2015. Patients' risk categories and LDL cholesterol target levels were defined according to the current at the time clinical guidelines. In course of time and according to evidence based data these guidelines were modified both in regard to risk categories or target levels of some parameters and in regard to patient's inclusion criteria to the group of cardiovascular risk. In 2011 the actual Russian Society of Cardiology (RSC) Guidelines on dyslipidemias diagnosis and correction (issued in 2007) were used for evaluation of the LLT efficiency [7]. In general they corresponded to the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension Guidelines on management of arterial hypertension (issued in 2003). For evaluation of data obtained in 2012 and 2015 we used the ESC Guidelines on dyslipidemias management (issued in 2011) [8], which corresponded to the RSC Guidelines on diagnosis and correction of dyslipidemias (issued in 2012) along with the RSC Guidelines on cardiovascular risk and chronic kidney disease (issued in 2014).

The consideration of time of LLT beginning was also important in our study. We analyzed LLT before the hospitalization, on the 3rd day of admission and at discharge. Outpatient LLT was initiated in local outpatient clinics and was continued until hospital admission. Hospital therapy was prescribed by physicians in

данные свидетельствуют о необходимости продолжения мониторинга эффективности ГЛТ. Поэтому целью данного исследования была оценка эффективности назначения ГЛТ пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях стационара (ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России) за период 2011, 2012 и 2015 гг.

Материал и методы

В исследование были включены все лица, госпитализированные в апреле и мае 2011, 2012 и 2015 гг. в ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ ($n=2740$). Из них случайным методом было отобрано по 20% человек в каждом периоде, данные из историй болезней которых были внесены в единую электронную базу и проанализированы. Количество включенных в анализ пациентов за 2011 г. составило 140 пациентов, за 2012 г. – 205 пациентов, за 2015 г. – 203 пациента. При анализе учитывались следующие показатели: возраст, общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), уровень сердечно-сосудистого риска. Изучалось также наличие заболеваний и осложнений: ИБС, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), периферический атеросклероз, гиперлипидемия, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек (ХБП). Причем ОНМК, периферический атеросклероз и ХБП регистрировались только за 2015 г. Категории риска пациентов, а также целевые уровни ХС ЛПНП определялись согласно актуальным на тот момент клиническим рекомендациям. Указанные рекомендации с учетом проведенных исследований по стандартам доказательной медицины и полученных по ним данным со временем модифицировались и приобретали ряд изменений как в категориях риска и параметров включения пациентов в эти категории, так и в целевых значениях некоторых показателей, а то и вовсе получали новые критерии включения. Для оценки эффективности ГЛТ в 2011 г. были использованы действующие на тот момент Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза от 2007 г. [7]. В целом они соответствовали Рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества по гипертонии по лечению артериальной гипертонии от 2003 г. Для оценки в 2012 и 2015 гг. были использованы Рекомендации ЕОК по лечению дислипидемий от 2011 г. [8], которые соответствовали Национальным рекомендациям ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза от 2012 г. и Национальным рекомендациям ВНОК по сердечно-сосудистому риску и хронической болезни почек от 2014 г.

Важной особенностью данного исследования являлся учет динамики момента назначения ГЛТ. Учитывался прием ГЛТ перед госпитализацией, на 3-й день госпитализации и на момент окончания госпитализации. Терапия амбулаторно-

State Research Center for Preventive Medicine. Besides, an International non-proprietary name and dose of the lipid-lowering drugs were recorded. Regarding statin doses comparison we converted them into equivalent doses of atorvastatin [9].

Study data were evaluated by the statistic software Statistica 6.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The distribution was defined as normal while Shapiro-Wilk statistics criteria was > 0.05 . As most of compared characteristics did not have the normal distribution, they were presented as median (25-75 percentiles), and the differences between the groups were revealed by non-parametric Mann-Whitney test. The statistical significance of difference between qualitative characteristics in the compared groups was evaluated by χ^2 criteria with Yates' correction for continuity in tables 2×2 . If the sampling selection was 5 patients or less, we used the two-tailed Fisher's exact test.

Results and discussion

The clinical profile of patients is presented in Table 1. High prevalence of IHD, arterial hypertension and diabetes mellitus type II was observed among hospital patients. Most of the study participants had high or very high cardiovascular risk. It should be marked that such characteristics as acute stroke, atherosclerosis of peripheral arteries and CKD were included into analysis only in 2015 and therefore were not compared with these features in other periods.

The LLT was evaluated both on the out-patient stage and during the hospitalization. This is the difference from the earlier studies (Moscow Statin Survey, CEPHEUS and DYSIS), which included outpatients only. The most commonly prescribed group of lipid-lowering drugs were statins while combined treatment and monotherapy with other hypolipidemic agents were used only in rare cases. The number of patients taking statins, including in high doses, was increasing annually. In our study the number of patients under LLT both before hospitalization and during admission increased significantly from 2011 to 2015. The dynamics of statins prescription is presented in Table 2. The data on ambulatory LLT and achievement of target lipid levels depending on risk category is presented in Table 3.

During 2011-2015 years the proportion of patients taking statins before admission increased generally from 20% to 49.8%. In the group of high cardiovascular risk the ratio of patients taking statins increased from 23.1% to 29.6%, and in the group of very high cardiovascular risk from 28% до 68.5%. At the same time a large number of patients still remains under non-optimal treatment. Thus, for example, in 2015

го этапа назначалась врачами поликлиники по месту жительства пациента, и с ней пациент поступал в стационар. Терапия госпитального этапа назначалась врачами стационара ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России.

Также, помимо данных о времени назначения, учитывались международные непатентованные названия и точная доза назначаемых гиполипидемических препаратов. В случае со статинами мы переводили дозы разных статинов в эквивалентную дозировку аторвастатина [9].

Для обработки полученных результатов использовали статистический пакет Statistica 6.0. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. За нормальное распределение принимали критерий Шапиро-Уилка $> 0,05$. Так как большинство сравниваемых признаков не имели нормального распределения, данные представлены в виде медианы (25-75 процентиля), а различия между группами выявляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц 2×2 . Если численность выборки составляла 5 и меньше человек, применяли критерий Фишера (двусторонний тест).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Можно отметить высокую частоту ИБС, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа у пациентов стационара. Большинство пациентов имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск. Следует учитывать, что такие показатели, как ОНМК, периферический атеросклероз, ХБП были включены в анализ только в 2015 г., в связи с чем сравнения именно для этих показателей за 2015 г. с другими годами не проводились.

ГЛТ анализировалась как на амбулаторном этапе, так и во время госпитализации в стационар. Это является отличием от ранее проводимых исследований (Moscow Statin Survey, CEPHEUS и DYSIS), в которых анализировали только амбулаторных пациентов. Во всех этих исследованиях показано, что наиболее часто назначаемой группой гиполипидемических препаратов являются статины, комбинированная терапия и монотерапия другими гиполипидемическими препаратами применяется лишь в единичных случаях. Отмечается ежегодный рост количества пациентов, принимающих статины, в том числе в высоких дозах. В нашем исследовании доля пациентов, принимающих ГЛТ статинами как до госпитализации в стационар, так и во время госпитализации значимо увеличилась с 2011 г. по 2015 г. Динамика назначения статинов представлена в табл. 2. В табл. 3 представлены данные о частоте ГЛТ статинами и достижения целевых значений липидов до госпитализации в зависимости от категории риска.

За период с 2011 по 2015 гг. доля пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, возросла в

Table 1. Patients' characteristics

Таблица 1. Характеристика пациентов

Characteristic / Параметр	2011 (n=140)	2012 (n=205)	2015 (n=203)
Age, years / Возраст, годы	66 (57-74)	64 (55-73)	63 (54-71)*
IHD / ИБС, n (%)	96 (68.6)	123 (60.0)	98 (48.3)***†
MI / ИМ, n (%)	29 (20.7)	62 (30.2)	58 (28.6)
HT / АГ, n (%)	118 (84.3)	165 (80.5)	160 (78.8)**
Diabetes / СД, n (%)	27 (19.3)	25 (12.2)	38 (18.7)
Acute stroke / ОНМК, n (%)	-	-	34 (16.7)
Atherosclerosis of peripheral arteries / Периферический атеросклероз, n (%)	-	-	43 (21.2)
Hyperlipidaemia / Гиперлипидемия, n (%)	52 (37.1)	84 (41.0)	122 (60.1)***††
Chronic heart failure / ХСН, n (%)	57 (40.7)	60 (29.3)*	58 (28.6)***
Chronic kidney disease / ХБП, n (%)	-	-	13 (6.4)
Total cholesterol, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.05 (4.20-6.25)	5.30 (4.45-6.00)	4.90 (4.20-5.80)†
LDL cholesterol, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	3.22 (2.35-3.96)	3.40 (2.73-4.06)	3.12 (2.39-4.07)
TGs, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.46 (1.15-2.14)	1.43 (1.06-1.95)	1.21 (0.93-1.86)**†
HDL cholesterol, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.08 (0.87-1.32)	1.08 (0.90-1.30)	0.92 (0.71-1.09)***†††
Cardiovascular risk categories / Категория сердечно-сосудистого риска			
Low / Низкий, n (%)	6 (4,3)	3 (1,4)	0
Medium / Средний, n (%)	14 (10)	22 (10,7)	4 (1,9)
High / Высокий, n (%)	86 (61,4)	20 (9,8)	27 (13,3)
Very high / Очень высокий, n (%)	25 (17,9)	137 (66,9)	127 (62,5)
Not defined / Не определена	9 (6,4)	23 (11,2)	45 (22,2)
The data is presented as Median (25-75%), unless otherwise specified			
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 compared to the data in 2011; †p<0.05, ††p<0.001 compared to the data in 2012			
IHD - ischemic heart disease, MI - myocardial infarction, HT - arterial hypertension, DM - diabetes mellitus, LDL - low density lipoprotein, TGs - triglycerides, HDL - high density lipoprotein			
Данные представлены в виде Ме (25-75%), если не указано иное			
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с 2011 г.; †p<0,05, ††p<0,001 по сравнению с 2012 г.			
ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, АГ - артериальная гипертензия, СД - сахарный диабет, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ХБП - хроническая болезнь почек, ОХС - общий холестерин, ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ - триглицериды, ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности			

Table 2. Dynamics of statins prescription

Таблица 2. Динамика момента назначения статинов

Characteristic / Параметр	2011 (n=140)	2012 (n=205)	2015 (n=203)
Taking statins before hospitalization / Прием статинов перед госпитализацией, n (%)	28 (20.0%)	59 (28.8%)	101 (49.8%)***†††
Taking statins on the 3-d day of admission, / Прием статинов на 3-й день госпитализации, n (%)	54 (38.6%)	141 (68.8%)***	145 (71.4%)***
Taking statins on discharge / Прием статинов на момент окончания госпитализации, n (%)	55 (39.3%)	145 (70.7%)***	148 (72.9%)***
***p<0.001 compared to the data in 2011; †††p<0.001 compared to the data in 2012			
***p<0,001 по сравнению с 2011 г. †††p<0,001 по сравнению с 2012 г.			

the ratio of hospitalized patients taking statins in general group increased from 49.8% to 72.9% (Table 2), in the group of high cardiovascular risk – from 29.6% to 74%, and in the group of very high cardiovascular risk – from 68.5% to 95.3%. This may reflect the incomplete coverage of patients with LLT in ambulatory stage (Table 3; Fig. 1).

Moreover, in 2015 only 14.8% of patients with high cardiovascular risk and 7.1% of those with very high risk treated with statins in outpatient clinics reached the target LDL cholesterol levels (Table 3).

целом с 20% до 49,8%. При этом в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска доля лиц, принимающих статины, увеличилась с 23,1% до 29,6%, а в группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска – с 28% до 68,5%. В тоже время большое число пациентов продолжает лечиться неоптимально. Так, например, в 2015 г. во время госпитализации в стационар доля лиц, получающих статины, увеличилась с 49,8% до 72,9% в общей группе (табл. 2), с 29,6% до 74% в группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и с 68,5% до 95,3% в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. Это сви-

Table 3. Number of patients in different risk categories taking statins and reached the target level before admission
 Таблица 3. Доля пациентов в каждой категории риска, принимающих статины и достигших целевые значения до госпитализации

Cardiovascular risk Сердечно-сосудистый риск	2011 г			2012 г			2015 г		
	Number of patients / Всего пациентов (n)	Statins intake / Прием статинов n (%)	Lipid target level / Целевой уровень липидов n (%)	Number of patients / Всего пациентов (n)	Statins intake / Прием статинов n (%)	Lipid target level / Целевой уровень липидов n (%)	Number of patients / Всего пациентов (n)	Statins intake / Прием статинов n (%)	Lipid target level / Целевой уровень липидов n (%)
Moderate / Средний	14	0	6 (4,3)	22	2 (9,1)	6 (27,3)	4	0	0
High / Высокий	86	21 (23,1)	20 (22)	20	4 (20,0)	5 (25)	27	8 (29,6)	4 (14,8)
Very high / Очень высокий	25	7 (28,0)	6 (24)	137	46 (33,6)	8 (5,8)	127	87 (68,5)	9 (7,1)



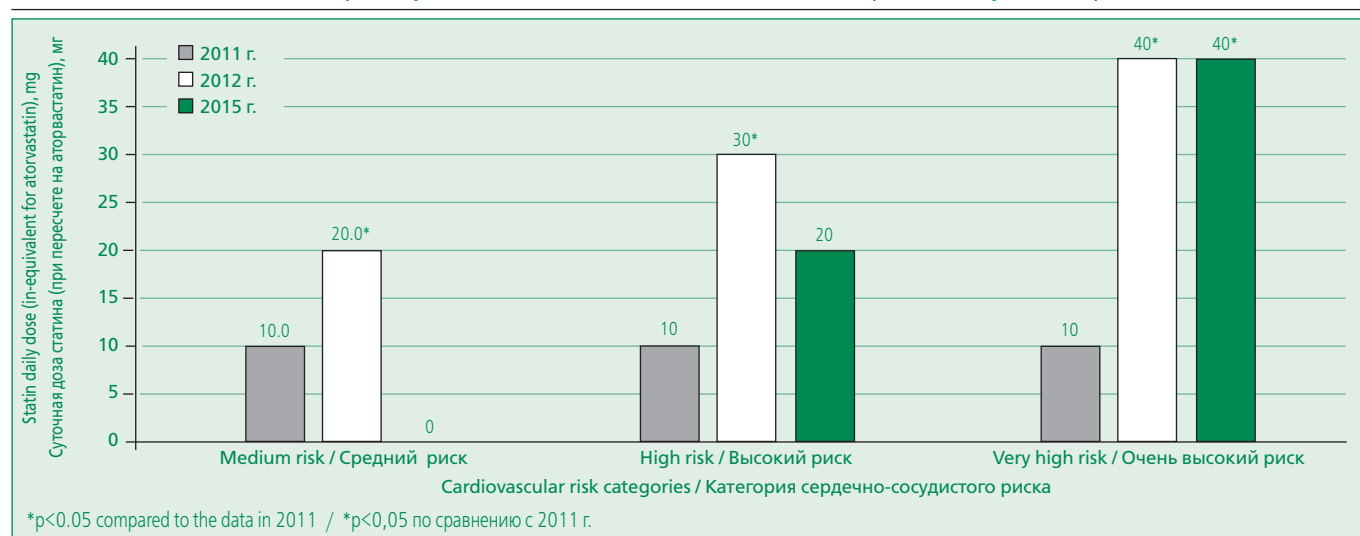
Figure 1. A number of patients in different risk categories taking statins during hospitalization
 Рисунок 1. Доля пациентов, получающих статины во время госпитализации в различных категориях риска

Similar results were obtained in "ARGO" study (2013-2014), which analyzed the prevalence of hypercholesterolaemia on ambulatory stage. The majority of patients included into this study were characterized by a very high cardiovascular risk as well as 81.3% of women and 78.9% of men had severe hypercholesterolaemia, but up to 51% of them did not take statins. The total cholesterol target level (<4 mmol/L) was reached only in 2.04-7.38% of cases depending on the region [10]. The actual clinical practice is even worse: according to Ryazan outpatient registry (2012) only 17.8% of patients with high and very high cardiovascular risk and severe hypercholesterolaemia (total cholesterol >6.2 mmol/L) were treated with statins while the LDL cho-

detel'stvo o nepolnom ohrate GPT pacientov na ambulatornom etape (tabl. 3; ris 1).

Кроме того, среди лиц, принимающих статины, целевые значения уровня ХС ЛПНП в 2015 г. на амбулаторном этапе были достигнуты всего у 14,8% и 7,1% для категории высокого и очень высокого риска соответственно (табл. 3).

Схожие результаты были получены в 2013 и 2014 гг. в исследовании «АРГО», в котором проводился анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики. Подавляющее большинство пациентов в этом исследовании относилось к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, но, наряду с наличием выраженной гиперхолестеринемии у 81,3% женщин и 78,9% мужчин, статины не получали до 51% пациентов. Целевой



Picture 2. Statins dose (median) in-equivalent for atorvastatin depending on cardiovascular risk category

Рисунок 2. Доза статинов (медиана) в пересчете на аторвастатин в зависимости от сердечно-сосудистого риска

lesterol target levels were not reached at all [11]. On the contrary in DYSIS study, which was held in Russia in 2011-2012, LDL cholesterol target levels were observed more frequently: in 30.3% of patients with high risk and in 12.2% of patients with very high risk [2]. This can be explained by the fact that this survey was performed in specially selected medical centers, usually affiliated to research institutes and regional hospitals, where the medical service is higher. One of the reasons of failure in reaching the target levels of LDL cholesterol or total cholesterol is prescription of low doses and/or using inefficient statins (lovastatin or simvastatin). Our study revealed that during the period of 2011-2015 the frequency of simvastatin prescription in hospital decreased greatly (from 33.6% to 0.5%) while administration of high-effective statins increased: for atorvastatin from 31.4% to 64.5%, and for rosuvastatin from 3.6% to 9.9% [12]. A rise of the average statins dose (in conversion to atorvastatin) was also observed in high and very high cardiovascular risk patients in 2011-2015: from 10 mg to 20 mg and from 10 mg to 40 mg, respectively (Fig. 2).

However other studies demonstrate substantial rate of simvastatin administration. Thus in CEPHEUS trial simvastatin was prescribed to 41.3% of patients, atorvastatin - to 38.6% and rosuvastatin - to 16.7% [1]. DYSIS study demonstrated that 32.6% of patients took simvastatin, 51.2% - atorvastatin, 15.5% - rosuvastatin [2]. The effectiveness of LLT can be also improved by combined use of statins with ezetimibe, but in real practice it is rarely used: according to our data it was observed in 0.5% of patients (in CEPHEUS – 0.6% of study participants) [1].

The utmost interest is associated with patients of high and very high cardiovascular risk, because they

уровень ОХС (<4 ммоль/л) достигался только в 2,04-7,38% случаев в зависимости от региона [10]. Еще хуже обстоит ситуация в реальной практике: по данным поликлинического регистра г. Рязань за 2012 г. среди лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и наличием выраженной гиперхолестеринемии (ОХС>6,2 ммоль/л) статины принимали только 17,8% пациентов, а целевые уровни ХС ЛПНП не были достигнуты ни у одного пациента [11]. Напротив, в исследовании DYSIS, проводимом в России в 2011-2012 гг., достижение целевых уровней ХС ЛПНП было в существенно чаще: у 30,3% пациентов высокого риска и у 12,2% пациентов очень высокого риска [2]. Это факт может объясняться тем, что данное исследование проходило в специально отобранных центрах, как правило, размещающихся на базе научно-исследовательских институтов и областных больниц, где выше уровень оказания медицинской помощи.

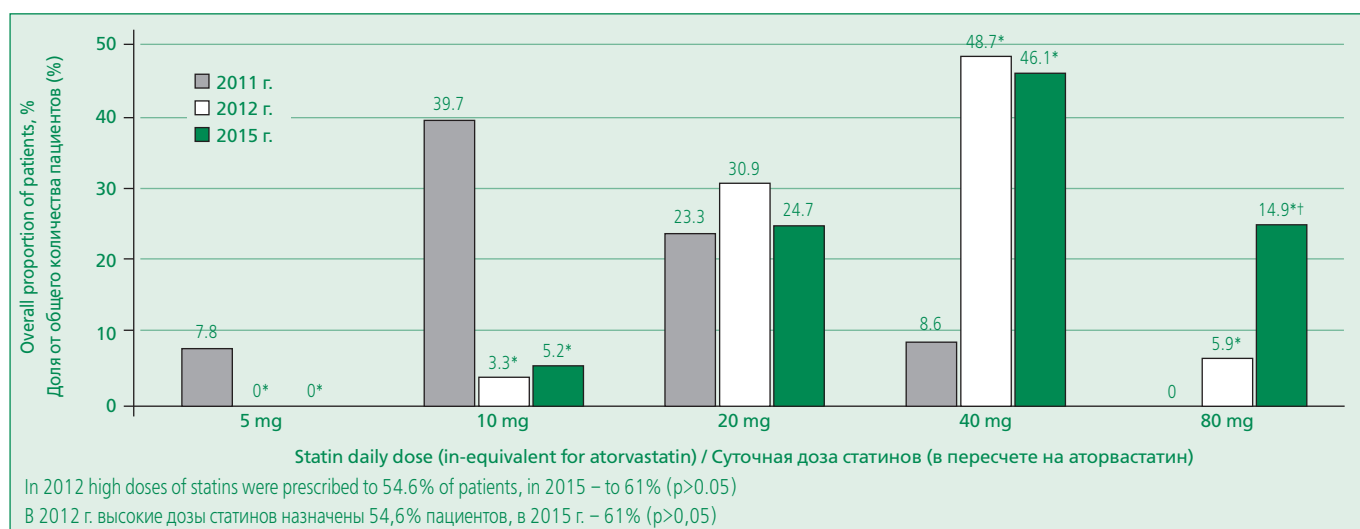
Одной из причин недостижения целевых уровней ХС ЛПНП или ОХС является прием низких доз и/или использование малоэффективных статинов (ловастатин или симvastатин). В нашем исследовании показано, что на госпитальном этапе за период с 2011 по 2015 гг. существенно снизилась доля симvastатина (с 33,6% до 0,5%) и увеличилась доля высокоэффективных статинов [12]: аторвастатина (с 31,4% до 64,5%) и розувастатина (с 3,6% до 9,9%). Также отмечено увеличение средней дозы статинов (в пересчете на аторвастатин) в категории высокого риска с 10 мг в 2011 г. до 20 мг в 2015 г., и в категории очень высокого риска – с 10 мг в 2011 г. до 40 мг в 2015 г. (рис. 2).

Однако в других исследованиях доля симvastатина продолжает оставаться значительной. Так, в исследовании CEPHEUS симvastатин получали 41,3% пациентов, аторвастатин – 38,6% и розувастатин – 16,7% [1]. В исследовании DYSIS 32,6% пациентов получали симvastатин, 51,2% – аторвастатин, 15,5% – розувастатин [2]. Также эффективность ГЛТ можно повысить при использовании комбинации статина с эзетимибом, однако в реальной практике

definitely need in statins treatment to lower elevated levels of total cholesterol and LDL cholesterol. In this regard the patients of high and very high cardiovascular risk were divided into groups according to the prescribed doses of statins in conversion to atorvastatin for harmonization of presented data. It was revealed that in 2011 statins were mostly prescribed in dose of 10 mg/daily (39.7% of patients); the dose of 5 mg/daily was recommended to 7.8% of study participants while the dose of 80 mg/daily was not prescribed to any patient. On the contrary, in 2012, the dose of 5 mg/daily was not recommended at all, and the dose of 80 mg/daily was prescribed to 5.9% of patients. The most frequently prescribed dose of statins unlike 2011 was 40 mg/daily (48.7% of patients). The similar situation was observed in 2015, when 40 mg/daily was most often recommended dose, and statins in dose of 5 mg/daily were not used. Overall rate of statins prescription in 2015 was consistent with this in 2012 while the percent of patients that took statins in dose of 20 and 40 mg/daily was slightly lower: 20 mg – 24.7% vs 30.9% in 2015 and 2012, respectively; 40 mg – 46.1% vs 48.7% in 2015 and 2012, respectively. In comparison with 2011 and 2012, the highest level of statins prescription in dose of 80 mg/daily was registered in 2015 (14.9% of all study participants). The tendency to increase in doses of prescribed statins was registered by 2015. Thus in 2012 high doses of statins were prescribed to 54.6% of patients, while in 2015 – to 61% of all included participants ($p>0.05$). The distribution of patients with high and very high cardiovascular risk depending on the statins dose in conversion to atorvastatin is shown in Figure 3.

такая комбинация используется редко: в нашем исследовании комбинация статин+эзетемиб встречалась у 0,5% пациентов (в исследовании CERHEUS – у 0,6%) [1].

Наибольший интерес с точки зрения назначения статинов, безусловно, представляют пациенты из категории высокого и очень высокого риска, так как именно эта категория пациентов нуждается в обязательном назначении статинов для снижения повышенных уровней общего холестерина и ХС ЛПНП. В связи с этим было проведено распределение пациентов с высоким и очень высоким риском в зависимости от дозы назначаемых статинов в перерасчете на аторвастатин для унифицированного представления результатов. В результате было отмечено, что в 2011 г. наиболее часто статины назначали в дозе 10 мг/сут (39,7% пациентов), доза 5 мг была рекомендована 7,8% пациентам, доза 80 мг не была назначена ни одному пациенту. В 2012 г., напротив, доза 5 мг в рекомендациях отсутствовала, а 80 мг было назначено 5,9% пациентов. Наиболее часто назначаемой дозой статинов, в отличие от 2011 г., была доза 40 мг (48,7% пациентов). Схожая картина наблюдалась и в 2015 г., когда также отсутствовали рекомендации приема статинов в дозе 5 мг, а наиболее часто назначаемой дозой статинов, как и в 2012 г., была доза в 40 мг. В целом показатели назначения статинов за 2015 г. схожи с таковыми в 2012 г., но чуть ниже доли пациентов, которым были рекомендованы статины в дозе 20 мг (24,7% против 30,9% в 2015 г. и 2012 г., соответственно) и 40 мг (46,1% против 48,7% в 2015 г. и 2012 г., соответственно). В 2015 г. отмечен самый высокий уровень назначения статинов в дозе 80 мг (14,9% пациентов от всего количества) по сравнению с 2011 и 2012 гг. Зарегистрирована тенденция к увеличению доз назначаемых статинов к 2015 г. Так, в 2012 г. высокие дозы статинов были назначены 54,6% пациентов, в то время как в 2015 г. – 61% от всего количества отобранных пациентов ($p>0,05$). Распределение пациентов высокого и очень высо-



Picture 3. Distribution of patients with high and very high cardiovascular risk depending on the statin dose (in-equivalent for atorvastatin)

Рисунок 3. Распределение пациентов высокого и очень высокого риска в зависимости от дозы статина (в пересчете на аторвастатин)

Conclusion

Our study demonstrated the positive trend in the treatment of patients of high and very high cardiovascular risk during 2011-2015. The proportion of patients taking statins is growing along with a rise of average dose. Nevertheless, significant number of patients still remains under non-optimal treatment. The target levels of LDL cholesterol in the outpatient clinics are reached only in 7% of patients with high risk and in 14% of patients with very high cardiovascular risk. The strategy of prescription of maximum doses of high-effective statins (atorvastatin and rosvastatin) and additional ezetimibe therapy can be a reserve for reaching the target levels of LDL cholesterol, certainly under close safety monitoring.

Disclosures. All authors declare no potential conflicts of interest requiring disclosure regarding the content of this paper.

References / Литература

- Boytsov SA, Khomitskaya YuV. Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2013;12 (4):67-74 (In Russian) [Бойцов С.А., Хомицкая Ю.В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;12 (4):67-74].
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *J. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;12(4):70-8 (In Russian) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;12(4):70-8].
- Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Serdtsse*. 2006;5,6(30):324-8 (In Russian) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце*. 2006;5,6(30):324-8].
- Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb*. 2015;22:567-87.
- Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSIS International Study (DYSIS). *Can J Cardiol*. 2010;26(9):e330-5.
- Al Sifri SN, Almahmud W, Azar S, et al. Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS)-Middle East: clinical perspective on the prevalence and characteristics of lipid abnormalities in the setting of chronic statin treatment. *PLoS One*. 2014;9(1):e84350.
- Kukharchuk VV, Aksenov VA, Aronov DM, et al. National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2007;6(6) suppl 3:1-32 (In Russian) [Кухарчук В.В., Аксенов В.А., Аронов Д.М., Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2007;6(6) Приложение 3:1-32].

About the Authors:

Stepan A. Smetnev – MD, Fellow, Laboratory of Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

Alexandra I. Ershova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

Radmila S. Bogdanova – MD, Physician, State Research Center for Preventive Medicine

Alexey N. Meshkov – MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of State Research Center for Preventive Medicine

кого риска в зависимости от дозы статина в перерасчете на аторвастатин представлено на рис. 3.

Закключение

В нашем исследовании показана положительная динамика в лечении пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с 2011 по 2015 гг. Растет доля пациентов, получающих статины, также растет и средняя доза статинов. В то же время большое число пациентов продолжает лечиться неоптимально. Целевых уровней ХС ЛПНП на амбулаторном этапе достигают только 7% пациентов очень высокого риска и 14% пациентов высокого риска. Резервом для достижения целевых значений ХС ЛПНП может быть стратегия назначения максимальных доз высокоэффективных статинов (аторвастатин или розувастатин), безусловно, с тщательным контролем безопасности, а также присоединение к терапии эзетимиба.

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

- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *J Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
- Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;93:1487-94.
- Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-260. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60].
- Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612-616. (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):612-6].
- Meshkov AN. Lipid-lowering efficacy of rosvastatin compared with other statins. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):691-693. (In Russ.) [Мешков А.Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(5):691-3].

Сведения об авторах:

Сметнев Степан Александрович – аспирант лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Ершова Александра Игоревна – к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Богданова Радмила Сергеевна – врач ординатор ГНИЦ ПМ

Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГНИЦ ПМ

Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика

Елена Курбановна Шаварова^{1*}, Лала Азяровна Бабаева¹, Сергей Сергеевич Падарьян¹, Нино Нодариевна Соселия¹, Ольга Ивановна Лукина¹, Анна Сергеевна Мильто²

¹ Российский университет дружбы народов. Россия 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

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

Цель. Экспертная оценка соответствия реальной клинической практики ведения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) национальным рекомендациям по данной нозологии в преддверии открытия Экспертного центра лечения ХСН.

Материал и методы. В регистр включались все пациенты, госпитализированные в 2 городские клинические больницы Москвы с диагнозом ХСН. Анализировались клинико-демографические, лабораторно-инструментальные данные, назначенная терапия до и во время госпитализации, рекомендации, содержащиеся в выписном эпикризе.

Результаты. 300 пациентов с диагнозом ХСН включены в регистр. Средний возраст составил 75 лет (39; 95), мужчины - 44%. 95% пациентов имели ХСН II-IV функционального класса (ФК), среди них у 24% - II ФК, у 61% - III ФК, у 15% - IV ФК. Низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка отмечена у 45%. Амбулаторно 22% обследованных медикаментозной терапии не получали. 34% пациентов с ХСН с низкой ФВ получали ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, причем лишь у 23% из них - в эффективной дозе. β -адреноблокаторы были назначены у 41% больных, из них у 22% - в целевой дозе. Треть нуждающихся в антагонистах минералокортикоидных рецепторов (АМКР) получала спиронолактон. В стационаре у 81% пациентов с ХСН с низкой ФВ назначена терапия ингибиторами АПФ, 12% - сартанами, 91% - β -адреноблокаторами, 90% - АМКР, 81% - петлевыми и 13% - тиазидными диуретиками. По данным выписных эпикризов 5% пациентов не получили после выписки блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы без объяснения причины в медицинской документации. β -адреноблокатор с доказанной эффективностью был назначен у 70% больных с систолической дисфункцией. Среди пациентов с низкой ФВ спиронолактон рекомендовался к приему после выписки у 89% больных.

Заключение. Ведение регистра госпитализированных больных ХСН позволяет своевременно выявлять недочеты в оказании медицинской помощи, как на амбулаторном, так и на стационарном этапах.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, регистр, медикаментозное лечение.

Для цитирования: Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С., Соселия Н.Н., Лукина О.И., Мильто А.С. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):631-637. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637>

Chronic Heart Failure: Clinical Guidelines and Real Clinical Practice

Elena K. Shavarova^{1*}, Lala A. Babaeva¹, Sergey S. Padaryan¹, Nino N. Soseliya¹, Olga I. Lukina¹, Anna S. Miltso²

¹Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

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

Aim. Expert assessment of real clinical practice compliance with national guidelines on management of patients with chronic heart failure (HF) before the opening of the Expert Center of HF treatment.

Material and methods. All patients admitted to 2 city clinical hospitals of Moscow with HF were included into the register. Clinical, demographic, laboratory and instrumental characteristics and medical treatment before and during hospitalization were evaluated, as well as recommendations contained in the discharge summary.

Results. 300 patients with HF were included into the register. The mean age was 75 years (39, 95); the proportion of men - 44%. 95% of patients had HF II-IV (NYHA), among them 24% - HF II, 61% - HF III, 15% - HF IV (NYHA). HF with reduced ejection fraction (HFrEF) was found in 45% of patients. 22% of the patients did not receive medical treatment before admission. 34% of patients with HFrEF received ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers (ARBs), of which only 23% - in effective dose. β -blockers were prescribed in 41% of HFrEF patients, of which 22% - in the target dose. A third of patients needed in mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) received spironolactone. During hospitalization 81% of HFrEF patients received ACEI therapy, 12% - ARBs, 91% - β -blockers, 90% - MRA, 81% - loop diuretics and 13% - thiazide diuretics. According to the discharge summary 5% of patients did not receive post-discharge blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system without explanation in the medical documentation. β -blocker with proven efficacy was prescribed to 70% of HFrEF patients. Spironolactone was recommended after discharge in 89% of HFrEF patients.

Conclusion. Implementation of register of hospitalized patients with HF gives an opportunity to identify shortcomings in the provision of medical care both in outpatient and inpatient stages.

Keywords: heart failure, register, pharmacotherapy.

For citation: Shavarova E.K., Babaeva L.A., Padaryan S.S., Soseliya N.N., Lukina O.I., Miltso A.S. Chronic Heart Failure: Clinical Guidelines and Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):631-637. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637

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

Received / Поступила: 28.10.2016

Accepted / Принята в печать: 14.11.2016

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-IV функционального класса (ФК) в российской популяции по данным эпидемиологических исследований последних 10 лет ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН составляет 7%. Клинически выраженная ХСН (II-IV ФК) имеет место у 4,5% населения. Распространенность терминальной ХСН (II-IV ФК) достигает 2,1% случаев [1-3]. Заболеваемость ХСН неуклонно растет, в среднем – на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет. Несмотря на успехи инновационных фармакологических и интервенционных методов лечения, прогноз пациентов с ХСН остается неблагоприятным – около 30% пациентов погибают в течение первого года после установления диагноза [4,5]. Течение заболевания характеризуется частыми обострениями, требующими стационарного наблюдения, и, в целом, лечение данной категории пациентов является достаточно затратным, достигая в некоторых странах 2% общей суммы расходов на здравоохранение, причем большая часть расходов приходится на оплату госпитализаций [6]. В России почти 62,5% общей суммы расходов на лечение пациента с ХСН приходится именно на оплату госпитального лечения. Высокая частота повторных госпитализаций объясняется, с одной стороны, проблемами, связанными с пациентом, такими как низкая приверженность соблюдению немедикаментозных рекомендаций и режиму приема лекарственных препаратов, недостаток самоконтроля. С другой стороны, это обусловлено проблемами терапевтической инертности врачей, выбирающих неоптимальные дозовые режимы или назначающих препараты с недоказанной эффективностью, не уделяющих достаточного внимания разъяснению важности соблюдения водно-солевого режима.

Как в международных, так и в российских рекомендациях по лечению ХСН предусматривается создание специальных медицинских мультидисциплинарных подразделений – клиник сердечной недостаточности, обеспечивающих точную диагностику, обучение пациента и подбор терапии, основанной на доказательствах [7,8]. Такой комплексный подход ведет к значимому снижению частоты госпитализаций, увеличению выживаемости пациентов и их качества жизни, а также – к снижению расходов на здравоохранение [9,10]. Так, метаанализ рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что реализация мультидисциплинарных программ по ведению пациентов с ХСН сопровождается снижением частоты госпитализаций по поводу ХСН на 26%, всех госпитализаций – на 19%, а также снижением смертности на 25% [11]. Первым крупным российским многоцентровым исследованием эффективности использования обуче-

ния и мониторинга пациентов с ХСН стало исследование ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных Сердечной недостаточностью). В группе вмешательства значимо увеличилась дистанция в ходе проведения 6-минутного теста, также отмечено улучшение качества жизни и снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое. Главным итогом программы ШАНС явилось значимое уменьшение количества повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и снижение смертности больных с 13% до 8,3% ($p=0,044$) [7]. Однако доступ нуждающихся к подобному виду медицинской помощи остается низким. В 2016 г. был создан Экспертный центр по лечению больных ХСН в терапевтической клинике РУДН на базе Городской клинической больницы №64 г. Москвы.

Целью данной публикации является анализ предшествующей открытию центра реальной клинической практики – соответствие ведения больных с данной патологией до начала работы Экспертного центра национальным рекомендациям по ХСН.

Материал и методы

В регистр включались все пациенты, госпитализированные в две городские клинические больницы г. Москвы с диагнозом «Хроническая сердечная недостаточность». База данных заполнялась обученным специалистом, который после выписки больного из стационара на основании истории болезни вносил требуемую информацию в разработанную форму для последующей статистической обработки. В анализе учитывались демографические данные, сопутствующие заболевания, диагностические процедуры, параметры гемодинамики, лабораторные данные, назначенная терапия до и во время госпитализации, а также подробно анализировался выписной эпикриз с рекомендациями, полученными пациентом после выписки.

К основным критериям оценки качества оказания медицинской помощи пациенту с ХСН были отнесены:

- оценка фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и ее документирование в выписном эпикризе
- назначение в стационаре терапии с доказанной эффективностью пациентам с низкой фракцией выброса
- информирование пациентов о необходимости изменения образа жизни, постоянном приеме медикаментозной терапии
- преемственность стационарного и амбулаторного звена медицинской помощи (назначение визита к врачу после выписки из стационара с указанием места и времени).

В настоящее время ведение регистра продолжается, проводятся контрольные телефонные контакты с пациентами через 1, 6, 12 мес., планируется анализ предикторов повышенной смертности, который не вошел в рамки данной публикации.

Статистический анализ выполнен с использованием прикладных пакетов программы Statistica 8.0. Данные представлены в виде процентов от целого или среднего (M) и стандартного отклонения (SD), в случае ненормального распределения данных – в виде Me (25%;75%). Качественные характеристики оценивались с применением непарного t-теста Стьюдента, дискретные – χ -квадрат.

Ведение данного наблюдательного исследования было одобрено Этическим комитетом ГКБ №64. Пациенты информировались о том, что их данные будут использоваться в создании регистра.

Результаты и обсуждение

С февраля по апрель 2015 г. 300 больных с диагнозом «Хроническая сердечная недостаточность» были выписаны из двух стационаров г. Москвы. Средний возраст больных составил 75 (39; 95) лет, среди них мужчин было 44%. Впервые в рамках госпитализации данный диагноз был установлен у 33% больных. В качестве причин развития ХСН у 93% отмечена артериальная гипертензия (АГ), у 74% – ишемическая болезнь

сердца (ИБС), у 6% – клапанная патология, у 13% – злоупотребление алкоголем, у 2% – перенесенный миокардит. Для 15% пациентов эта госпитализация была повторной за последние 6 мес, причем 4% госпитализировались за последние полгода, как минимум, 2 раза. Большинство пациентов (95%) имели клинически выраженные проявления ХСН (II-IV ФК по NYHA): у 24% диагностирован II ФК, у 61% – III ФК, у 15% – IV ФК. Следует отметить, что тест с 6-минутной ходьбой – простой и точный инструмент оценки функциональных нарушений у пациентов с ХСН – не применялся для установления ФК ни у одного из обследованных. Электрокардиостимулятор был установлен у 9%, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) – у 1 пациента (0,7%). Пациентов с установленным искусственным левым желудочком, ресинхронизирующим устройством, а также после трансплантации сердца не было.

Сравнительная характеристика пациентов с ХСН в зависимости от сохранности систолической функции левого желудочка (ЛЖ), включенных в Регистр представлена в табл. 1.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients, included to the register

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН, включенных в регистр

Параметр	ФВ $\geq$ 50% (n=118)	ФВ 40-49% (n=46)	ФВ<40% (n=136)
Возраст, лет	78 $\pm$ 9	73 $\pm$ 12	73 $\pm$ 12
Мужчины, %	29	48	56
Инфаркт миокарда, %	19	26	57*
Артериальная гипертензия, %	93	91	93
Фибрилляция предсердий, %	62	96	69
Сахарный диабет, %	49	20	45
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	27	9	16*
Поражение клапанов сердца, %	14	22	13
Заболевание периферических артерий нижних конечностей, %	22	9	15*
Дислипидемия, %	59	48	51*
Хроническая болезнь почек, %	17	17	41*
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	45 $\pm$ 26	61 $\pm$ 29	55 $\pm$ 24
САД $>$ 140 мм рт.ст., %	58	65	38*
САД 100-140мм рт.ст., %	37	35	47
САД $<$ 100 мм рт.ст., %	5	0	15*
ЧСЖ, уд/мин	86 $\pm$ 20	96 $\pm$ 29	95 $\pm$ 23
Коронарное шунтирование, %	2	0	6
Чрескожное коронарное вмешательство, %	2	0	15*
Электрокардиостимуляция, %	12	13	6
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, %	0	0	1
Анемия, %	41	39	40
ХОБЛ, %	20	4	24

*p<0,05 по сравнению с группой с сохранной ФВ ($\geq$ 50%)
ФВ – фракция выброса левого желудочка, ТИА – транзиторная ишемическая атака, САД – систолическое артериальное давление, ЧСЖ – частота сокращений желудочков

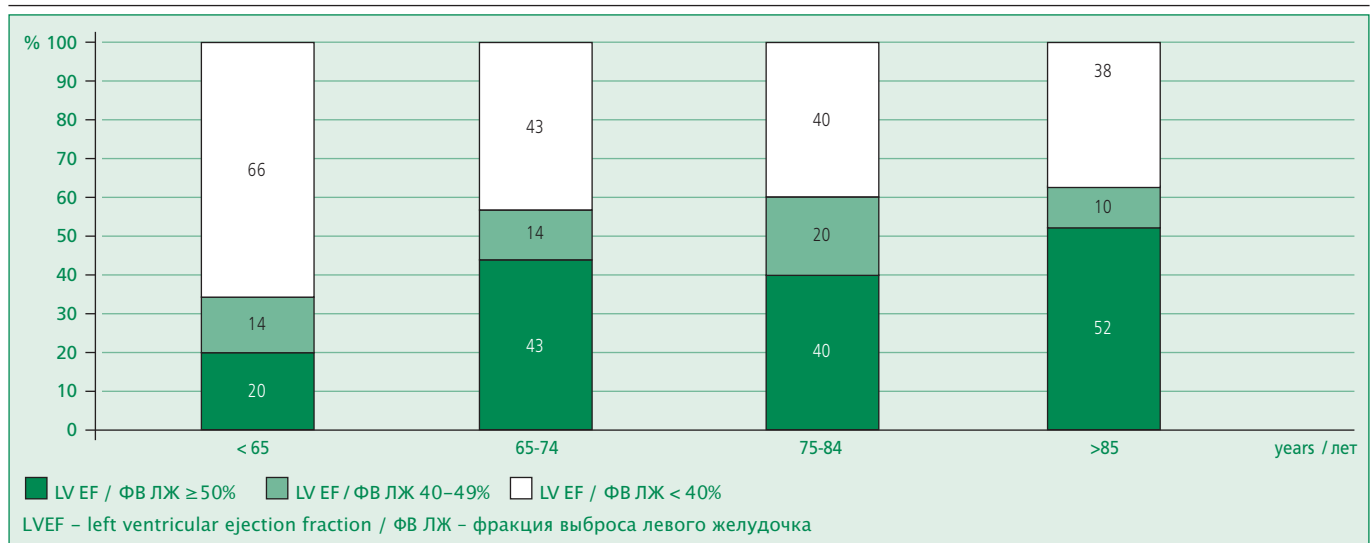


Figure 1. Distribution of patients by LVEF in different age groups

Рисунок 1. Распределение больных по ФВ ЛЖ в зависимости от возраста

В качестве причин декомпенсации описывались: неконтролируемая АГ – у 47%, у 46% – нарушения ритма, у 36% – нарушение предписанного режима приема лекарственных препаратов, у 16% – появление/прогрессирование ангинозного синдрома, у 14% – бронхолегочная инфекция, у 6% – алкогольный эксцесс, у 2% – прием нестероидных противовоспалительных средств. Лишь у 5% пациентов в истории болезни были отмечены нарушения водно-солевого режима до госпитализации, что, скорее, связано с невнесением врачами информации в медицинскую документацию, чем с высокой приверженностью пациентов немедикаментозным мероприятиям.

ФВ ЛЖ ≥ 50% имели 40%, ФВ ЛЖ 40-49% – 15%, ФВ ЛЖ < 40% – 45% обследованных. Группы пациентов с сохранной и низкой ФВ ЛЖ были сравнимы по возрасту, отмечалась сопоставимая частота АГ, фибрилляции предсердий (ФП). При этом сохранная ФВ ЛЖ чаще регистрировалась у женщин, в этой группе отмечена более высокая частота дислипидемии, заболеваний периферических артерий, инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе. Систолическая дисфункция чаще сочеталась с наличием перенесенного инфаркта миокарда и чрескожных коронарных вмешательств, а также с наличием хронической болезни почек (ХБП). Обращает на себя внимание факт, что в группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ большинство пациентов имели ФП, причем у 61% она была постоянной, у 24% – персистирующей, у 15% – пароксизмальной.

Распределение больных по ФВ ЛЖ в зависимости от возраста представлено на рис. 1.

К средствам, доказавшим способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с низкой ФВ ЛЖ и применяемым у всех больных, следует отнести ингибиторы ангиотензинпревращающего фер-

мента (иАПФ) (класс IA), или при непереносимости иАПФ – блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (класс IIA A). При ХСН II-IV ФК рекомендовано применение бета-адреноблокаторов (класс IA) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (класс IA), а также при непереносимости бета-адреноблокаторов у больных с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС > 70 уд/мин – ивабрадин (класс IIA). Выявлено, что исходно среди пациентов с ХСН, госпитализированных с декомпенсацией течения заболевания, иАПФ получали 32%, БРА – 11%, бета-адреноблокаторы – 47%, АМКР – 26%, петлевые диуретики – 30%, тиазидные диуретики – 9%. Следует отметить, что 22% обследованных никакой медикаментозной терапии не получали. Отличия в структуре назначенных препаратов в зависимости от возраста представлены на рис. 2. Наиболее часто назначаемыми препаратами явились бета-адреноблокаторы во всех возрастных группах. Наиболее активно леченной категорией больных оказались лица в возрасте от 65 до 74 лет.

Всего 34% пациентов с ХСН с низкой ФВ получали иАПФ/БРА, причем из них лишь 23% – в эффективной дозе (табл. 2). Бета-адреноблокаторы были назначены 41% больных, из них 22% – в целевой дозе. Лишь треть нуждающихся в АМКР получала спиронолактон.

Среди лиц с низкой ФВ частота назначения иАПФ и бета-адреноблокаторов была несколько ниже по сравнению с больными с сохранной ФВ. Согласно российским рекомендациям для пациентов с ХСН и сохранной систолической функцией сердца имеется минимальное количество доказательных данных, что делает затруднительной объективизацию подробных рекомендаций по лечению. Простой «перенос» рекомендаций по лечению больных преимущественно с си-

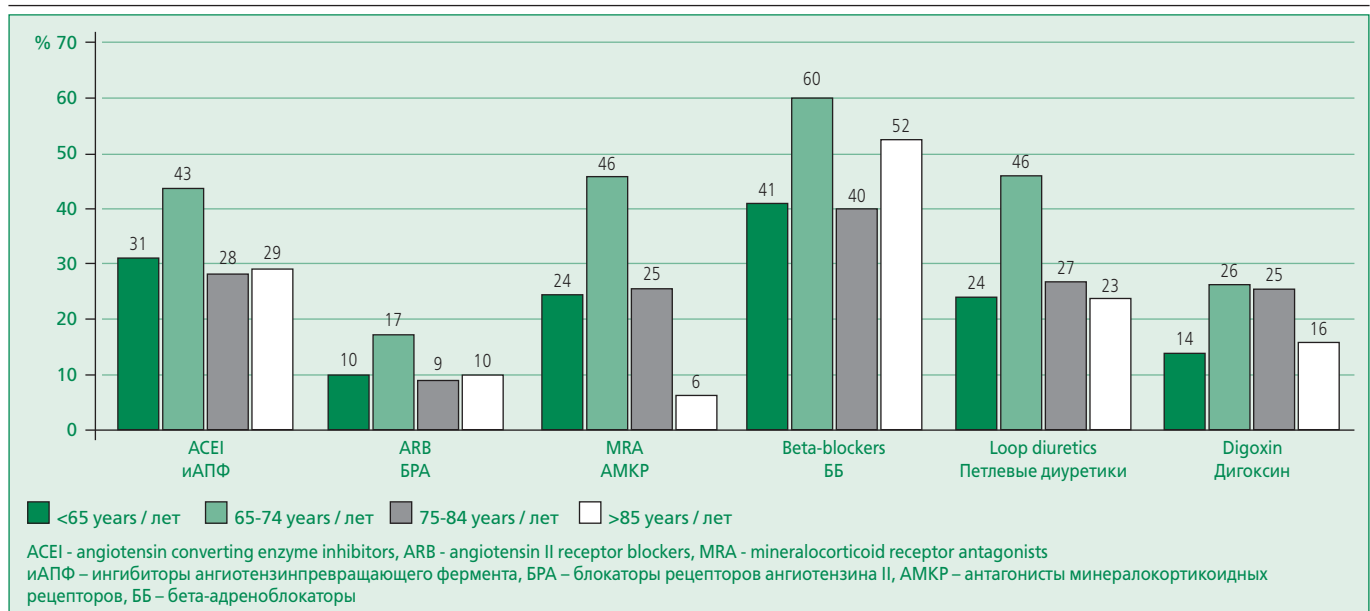


Figure 2. Initial pharmacotherapy in patients hospitalized with decompensated heart failure in different age groups
Рисунок 2. Структура исходной фармакотерапии у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, в различных возрастных группах

столической дисфункцией ЛЖ на группу больных ХСН с сохранной ФВ выглядит сомнительным, но и отказ от лечения таких пациентов из-за того, что не всегда имеются убедительные данные рандомизированных исследований, не может быть обоснованным [7].

После изучения анамнеза заболеваний и предшествующей терапии анализировалась тактика ведения больного в стационаре и рекомендации, которые больные получали в момент выписки. Эхокардиографическое исследование выполнялось у 100% анализируемых пациентов. При оценке терапии в стационаре продемонстрировано, что 81% пациентов с ХСН с низкой ФВ назначена терапия иАПФ, 12% – БРА, 91% – бета-адреноблокаторами, 90% – АМКР, 81% – петлевыми и 13% – тиазидными диуретиками. В качестве причины отказа от назначения иАПФ отмечены противопоказания (2%), побочные эффекты (4%), причина не указана в 5% случаев, бета-адреноблокаторы не назначались из-за побочных эффектов в 1%, из-за противопоказаний – в 4%, в 4% случаев причина в истории болезни не обозначена. Тем не менее, при анализе соответствия доз назначаемых лекарственных препаратов эффективным целевым дозам, определенным в крупных рандомизированных клинических исследованиях, показано, что они были недостаточными при назначении иАПФ в 58% случаев, при назначении бета-адреноблокаторов – в 67%. Также следует отметить, что доказанной эффективностью в снижении смертности обладают не все представители класса бета-адреноблокаторов, предпочтительным у пациентов с ХСН с низкой ФВ является применение карведилола, бисопролола, метопролола сукцината замедленного вы-

свобождения, небиволола, что наблюдалось в обследованной группе лишь у 52% больных.

Одним из факторов, определяющих увеличение приверженности медицинским рекомендациям, является создание медицинской службы, обеспечивающей преемственность стационарного и амбулаторного этапа оказания помощи больным с ХСН. Создание специализированной клиники, включающей лечение в больнице и последующее амбулаторное наблюдение, позволяет существенно снизить частоту повторных госпитализаций [12, 13]. Анализ выписных эпикризов в рамках данного исследования продемонстрировал, что ни у одного из больных не обсуждались точная дата визита в поликлинику или возможность наблюдения после выписки из стационара в том же медицинском учреждении.

Большинство выписных эпикризов содержали необходимые рекомендации по немедикаментозным мерам лечения ХСН. Необходимость контроля водно-солевого режима была отмечена в 96% историй болезни, контроль массы тела – в 56%, при этом самостоятельная коррекция диуретической терапии по результатам контрольного ежедневного взвешивания не предлагалась ни в одном из проанализированных эпикризов. 95% курящих пациентов с ХСН было рекомендовано бросить курить. Лишь в 59% эпикризов подчеркнута важность физической активности и очерчены возможные нагрузки. Лекарственная терапия подробно описана во всех эпикризах, при этом стоит отметить, что иАПФ назначены 77% больных с систолической дисфункцией, еще 10% рекомендовались БРА, при этом наличие противопоказаний к их приему от-

Table 2. The initial treatment of patients hospitalized with decompensated heart failure

Таблица 2. Структура исходной терапии пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН

Группа препаратов	ФВ<40% (n=136)	ФВ 40–49% (n=46)	ФВ≥50% (n=118)
иАПФ/БРА, %	34	43	54*
ББ, %	41	48	54*
АМКР, %	29	22	24
Диуретики, %	31	26	38

* р<0,05 по сравнению с группой со сниженной ФВ (<40%)
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ – бета-адреноблокаторы

мечено у 8% пациентов. Таким образом, 5% пациентов не получили после выписки блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы без объяснения причины в медицинской документации. При анализе назначаемых доз показано, что оптимальные терапевтические дозы иАПФ/БРА применялись только у 20% больных, что отчасти может быть объяснено краткостью пребывания в условиях стационара, что делает невозможным проведение полной титрации.

Бета-адреноблокатор с доказанной эффективностью у пациентов с низкой ФВ был назначен 70% больных с систолической дисфункцией, при этом у 58% больных применялся бисопролол, у 4% – метопролола сульфонат замедленного высвобождения, у 8% – карведилол. Назначенный в 17% случаев метопролола тартрат не рекомендован у данной категории пациентов.

Среди пациентов с низкой ФВ АМКР (спиронолактон) рекомендовались к приему после выписки у 89% больных, при том, что противопоказания к их приему отмечены в 1% случаев.

Среди пациентов с ФП и высоким риском тромбозомболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc лишь половина нуждающихся получала терапию антикоагулянтами. Дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел) назначалась в 67% случаев, антикоагулянты – в 35%, при этом преимущественно рекомендовался варфарин (32%), а 3% больных получили новые антикоагулянты. В качестве наиболее распространенной причины отказа от данного вида лечения отмечена невозможность контролировать МНО амбулаторно. Двойная терапия дезагрегантом в сочетании с антикоагулянтом выглядит несколько избыточной, поскольку назначена в 13% случаев, при том, что частота острого коронарного синдрома и/или чрескожных вмешательств в течение последних 12 мес составила 5%.

Пациентам с ХСН и ФВ<35% своевременная установка ИКД позволяет снизить риск внезапной смерти. В анализируемой популяции при отсутствии противопоказаний лишь 4% пациентов со значимой систолической дисфункцией получили рекомендацию проконсультироваться с кардиохирургом для решения вопроса о постановке ИКД. Рекомендации по ресинхронизирующей терапии в выписных эпикризах обследуемой популяции отсутствовали.

Закключение

В настоящее время медицинскую помощь больным с сердечной недостаточностью трудно назвать удовлетворительной. Несмотря на имеющиеся четкие методические руководства, основанные на доказательствах, диагноз ХСН не всегда ставится своевременно, не все пациенты получают оптимальную медикаментозную терапию, а также рекомендации по модификации образа жизни [14]. Структурированный подход к пожизненному наблюдению за такими больными, позволяющий своевременно корректировать лечение на ранних стадиях декомпенсации, позволит значительно снизить частоту повторных госпитализаций и смертность. Мультидисциплинарная модель такой помощи может быть реализована в рамках специализированной клиники сердечной недостаточности. Основной проблемой остается найти наиболее приемлемую форму организации подобной клиники, которая, демонстрируя оптимальное соотношение затрат и эффективности, позволила бы устранить основные пробелы в помощи больным ХСН.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Новартис, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in the publication of this article was provided by Novartis that did not affect the authors' own opinions.

References / Литература

1. Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu. et al. The first results of the Russian epidemiological studies on heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2003;4(1):26-30. (In Russ.) [Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по XCH. *Сердечная Недостаточность*. 2003;4(1):26-30].
2. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: particular contingent, diagnosis and treatment (studies AGE-O-CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная Недостаточность*. 2004;5(1):4-7].
3. Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V., et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation - Data of EPOHA-HSN study. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2006;7(1):112-5. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность*. 2006;7(1):112-5].
4. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181.
5. Kosiborod M., Lichtman J.H., Heidenreich P.A. et al. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure. *Am J Med*. 2006;119(7):616 e1-7.
6. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *Eur J Heart Fail*. 2005;7: 423-428.
7. (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению XCH. *Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):1-81].
8. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and the treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
9. Van der Wal M.H., Jaarsma T., van Veldhuisen D.J. Non-compliance in patients with heart failure: how can we manage it? *Eur J Heart Fail*. 2005;1(7):5-17.
10. Rich M.W., Beckham V., Wittenberg C. et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:1190-5.
11. McAlister F.A., Stewart S., Ferrua S. et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810-9.
12. Göhler A., Jannuzzi J.L., Worrell S.S. et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2006;12(7):554-67.
13. Roccaforte R., Demers C., Baldassarre F. et al. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(7):1133-44.
14. Michota Jr F.A., Amin A. Bridging the gap between evidence and practice in acute decompensated heart failure management. *J Hosp Med*. 2008;3(6 suppl):S7-15.

About the Authors:

Elena K. Shavarova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia

Lala A. Babaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia

Sergey S. Padaryan – MD, PhD, Assistant, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia

Nino N. Soseliya – MD, Fellow, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia

Olga I. Lukina – MD, Fellow, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia

Anna S. Milto – MD, PhD, Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Medical Director in Charge of Medicine, City Clinical Hospital № 64

Сведения об авторах:

Шаварова Елена Курбановна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Бабаева Лала Азьяровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Падарьян Сергей Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Соселия Нино Нодариевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Лукина Ольга Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Милько Анна Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; зам. главного врача по медицинской части ГКБ № 64.

Годовой прогноз у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: роль патологического лодыжечно-плечевого индекса

Алексей Николаевич Сумин, Юлия Алексеевна Колмыкова*,
Ирина Николаевна Кухарева, Маргарита Валерьевна Отт,
Нина Ивановна Водопьянова, Анна Александровна Морквенас,
Ольга Александровна Трубникова, Андрей Владимирович Коваленко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Цель. Изучить факторы, ассоциированные с неблагоприятным годовым прогнозом у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, и прогностическую роль патологического лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Материал и методы. В исследование включено 345 пациентов (возраст $63,6 \pm 7,8$ лет; 181 мужчин и 164 женщин) с ишемическим инсультом, которые наблюдались в течение 1 года. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 включала пациентов с благоприятным исходом инсульта, а группа 2 – пациентов, которые в течение года имели какие-либо клинические события, в том числе летальный исход. Всем пациентам проводилось стандартное неврологическое и инструментальное обследование, а также оценка состояния периферических артерий с помощью сфигмоманометрии.

Результаты. Группы не различались по возрасту и полу. Частота неблагоприятных исходов (летальный исход, повторное нарушение мозгового кровообращения, сердечно-сосудистые события) через 1 год после перенесенного ишемического инсульта составила 29,5%. Наиболее часто в группе 2 выявлялись хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, перенесенные ранее сосудистые события, наличие периферического атеросклероза, избыточная масса тела. Пациенты группы 2 исходно имели более грубый неврологический дефицит. Патологический ЛПИ выявлен у 70,7% пациентов группы 2, в то время как у пациентов группы 1 он выявлен у 33,8% ($p=0,000001$). При проведении регрессионного анализа выявлена сильная взаимосвязь патологического ЛПИ с неблагоприятным исходом инсульта.

Заключение. При ишемическом инсульте патологический ЛПИ позволяет выявить пациентов с периферическим атеросклерозом и проводить у них целенаправленные профилактические мероприятия. Стратификация риска может способствовать более эффективной вторичной профилактике у пациентов с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: лодыжечно-плечевой индекс, инсульт, факторы риска, исходы инсульта.

Для цитирования: Сумин А.Н., Колмыкова Ю.А., Кухарева И.Н., Отт М.В., Водопьянова Н.И., Морквенас А.А., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Годовой прогноз у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: роль патологического лодыжечно-плечевого индекса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):638-644. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-638-644>

Annual Forecast in Patients with Acute Ischemic Stroke: Role of Pathological Ankle-Brachial Index

Alexey N. Sumin, Juliya A. Kolmykova*, Irina N. Kukhareva, Margarita V. Ott, Nina I. Vodopyanova, Anna A. Morkvenas, Olga A. Trubnikova, Andrey V. Kovalenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnovii bul., 6, Kemerovo, 650002 Russia

Aim. To study the factors associated with a poor annual prognosis in patients with acute stroke and prognostic role of pathological ankle-brachial index (ABI).

Material and methods. The study included 345 patients (age 63.6 ± 7.8 years, 181 males and 164 females) with ischemic stroke that were observed for 1 year. All patients were divided into 2 groups: Group 1 included patients with favorable annual outcome of stroke; Group 2 included patients that during a year had any clinical events including death. All patients underwent a standard neurological and instrumental examination including assessment of peripheral arteries status by sphygmomanometry.

Results. Both groups did not differ by age and sex. The frequency of unfavorable outcomes (death, re-stroke, cardiovascular events) 1 year after ischemic stroke was 29.5%. Chronic heart failure, atrial fibrillation, previous cardiovascular events, presence of peripheral atherosclerosis, overweight were identified most commonly in Group 2. Patients of Group 2 initially had a rough neurological deficit. The pathological ABI was detected in 70.7% of patients in Group 2 vs 33.8% of patients in Group 1 ($p=0.000001$). A strong relationship of pathological ABI with a poor outcome of stroke was found by regression analysis.

Conclusions. Detection of pathological ABI in patients with ischemic stroke makes it possible to reveal peripheral atherosclerosis and to carry out the targeted preventive measures in these patients. Risk stratification can contribute to more individual and effective secondary prevention in patients with cerebrovascular disease.

Keywords: ankle-brachial index, stroke, risk factors, stroke outcomes.

For citation: Sumin A.N., Kolmykova J.A., Kukhareva I.N., Ott M.V., Vodopyanova N.I., Morkvenas A.A., Trubnikova O.A., Kovalenko A.V. Annual Forecast in Patients with Acute Ischemic Stroke: Role of Pathological Ankle-Brachial Index. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):638-644. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-638-644

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): Julia8868@mail.ru

Received / Поступила: 06.09.2016

Accepted / Принята в печать: 19.09.2016

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Смертность от инсульта уступает лишь смертности от заболеваний сердца и достигает 6,7 млн человек в год [1]. Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее распространенным заболеванием сосудов головного мозга во всем мире [2]. Продолжительность жизни пациента, перенесшего первый инсульт, составляет в среднем 8,8 года, а в случае развития повторного инсульта или инфаркта миокарда (ИМ) этот показатель может уменьшаться до 3,9 года. При этом у пациентов после впервые возникшего инсульта риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) повышен в 9 раз, а риск развития инфаркта миокарда – в 2-3 раза [3]. По данным отечественного регистра ЛИС-2 при наблюдении за больными после ОНМК/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение 3,5 лет смертность составила около 50% [4]. В связи с этим внимание исследователей сосредоточено на выявлении предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в отдаленные сроки после инсульта [5-7], среди которых рассматривают не только факторы риска и обычные клинические показатели [5], но и получаемую лекарственную терапию [7], а также другие факторы, например, состояние вегетативного баланса [6], уровень биомаркеров в крови [8]. В этом плане интересен также такой показатель, как лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Оценка ЛПИ считается необходимой в оценке риска как в популяционных исследованиях, так и у больных артериальной гипертензией (АГ). У последней категории больных оценка данного показателя входит в последние отечественные и международные рекомендации. Патологический уровень ЛПИ может отражать не только явные патологические изменения периферических артерий, но также их начальные изменения, которые могут оказать влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9, 10]. В последние годы стали обращать внимание на тот факт, что оценка ЛПИ может иметь прогностическое значение в различных когортах обследованных [11], не только в эпидемиологических исследованиях, но и у пациентов с наличием ССЗ [12]. Недавно опубликованы исследования по прогностическому значению ЛПИ у больных ОНМК [13], однако до сих пор такие исследования проводили в зарубежных странах, отечественные исследования ЛПИ при ОНМК только стали появляться, и касаются только отдельных клинических вопросов данной тематики [14]. В российской практике лечения больных после ОНМК до сих пор сохраняется проблема назначения оптимальной медикаментозной терапии [15], что сопровождается более высокой частотой ССО и смертностью после перенесенного инсульта [4]. Поэтому остаются сомнения, насколько в

нашей стране подтвердится прогностическое значение ряда маркеров, изученных зарубежными исследователями, что относится и к показателю ЛПИ. Это послужило основанием для настоящего исследования, целью которого было изучить факторы, ассоциированные с неблагоприятным годовым прогнозом у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, и прогностическую роль патологического ЛПИ.

Материал и методы

В исследование включено 345 пациентов (181 мужчина и 164 женщины) с диагнозом ишемический инсульт, прошедших лечение в неврологическом отделении Кемеровского кардиологического диспансера за период 2012-2013 гг. В дальнейшем данная группа пациентов наблюдалась в течение 1 года. Все пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 включала пациентов с благоприятным исходом инсульта (у данной категории пациентов за прошедший год не было клинических событий). В группу 2 вошли пациенты, которые в течение года имели какие-либо клинические события, в том числе летальный исход. К моменту годового этапа в исследование включено 336 человек, 9 человек выбыли из исследования в связи с тем, что с ними не удалось связаться. Пациенты, которые не смогли через 1 год приехать в наш центр на обследование в связи с тяжестью неврологического дефицита, были опрошены по телефону. Информация об умерших пациентах и причинах смерти была получена в ходе телефонного разговора с родственниками умерших.

При поступлении всем пациентам проводилось стандартное неврологическое и инструментальное обследование: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга для верификации типа инсульта и выявления поражения сосудистого бассейна, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), эхокардиография (ЭХО-КГ), электрокардиограмма (ЭКГ), а также лабораторные исследования (липидный профиль, биохимический анализ крови). При ЦДС БЦА оценивались наличие стенозов, толщина комплекса интима-медиа, патологическим считалось значение комплекса интима-медиа $>1,0$ мм. Патогенетический подтип ИИ определяли по классификации подтипов ишемического инсульта TOAST. Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью сфигмоманометра VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). При определении ЛПИ критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения менее 0,9 и более 1,3.

Через год всем пациентам повторно проводилось аналогичное обследование, в том числе оценка ЛПИ с помощью сфигмоманометра VaSera VS-1000.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку все значения количественных переменных имели распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 . Для оценки связи выявления патологического ЛПИ с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованные группы не различались по возрасту и полу (табл. 1).

Пациенты группы 1 чаще имели высшее образование, атеротромботический подтип инсульта. В группе 2 чаще встречался инсульт в анамнезе, и, в частности, кардиоэмболический подтип инсульта, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП).

Одинаково часто в группах встречались АГ, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет, стенокардия. Различий по приему антигипертензивных препаратов, статинов и дезагрегантов между группами также не отмечено (табл. 1).

При поступлении пациентов в стационар при оценке неврологического дефицита, когнитивных расстройств и степени инвалидизации выявлено различие между группами по шкалам КШОПС (MMSE), NIHSS, Бартела, Рэнкина и Ривермид (табл. 1). При оценке неврологического статуса при поступлении в стационар в группе 2 чаще выявлялись нарушение речи, центральный парез черепно-мозговых нервов (ЧМН) 7, 12 пары и конечностей.

Установлено, что патологический ЛПИ (табл. 1) наиболее часто встречается у пациентов группы 2, там же отмечена и более низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Толщина КИМ, наличие стенозов БЦА и липидный профиль значимо не различались между группами.

При проведении корреляционного анализа (табл. 2) выявлена значимая положительная связь патологиче-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=237)	Группа 2 (n=99)
Мужчины, n (%)	128 (54,1)	47 (47,5)
Возраст, лет	65,6±11,3	63,8±13,2
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6±4,2	29,5±4,5***
Высшее образование, n (%)	66 (27,9%)	15 (15,2%)**
Атеротромботический подтип, n (%)	190 (80,2%)	66 (66,7%)**
Кардиоэмболический подтип, n (%)	35 (14,8%)	33 (33,3%)***
Артериальная гипертензия, n (%)	209 (88,2%)	89 (89,9%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	49 (20,7%)	30 (30,3%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	20 (8,4%)	13 (13,1%)
Стенокардия, n (%)	71 (30,0%)	31 (31,3%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	44 (18,6%)	31 (31,3%)**
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	103 (43,6%)	55 (55,6%)*
Сахарный диабет, n (%)	21 (8,9%)	13 (13,1%)
Прием антигипертензивных препаратов, n (%)	127 (53,6%)	54 (54,6%)
Прием антиагрегантов, n (%)	74 (31,2%)	33 (33,7%)
Прием статинов, n (%)	16 (6,8%)	11 (11,2%)
КШОПС, баллы	21,3±8,7	15,5±9,5***
NIHSS, баллы	6,1±6,7	8,7±5,5***
Бартел, баллы	55,6±27,9	40,7±27,2***
Рэнкин, баллы	3,1±1,1	3,6±0,9***
Ривермид, баллы	6,2±4,3	4,1±3,5***
Нарушения речи, n (%)	113 (47,7%)	69 (69,7%)***
Парез ЧМН, n (%)	110 (46,4%)	68 (68,7%)***
Бульбарные нарушения, n (%)	17 (7,2%)	13 (13,1%)
Силовые парезы, n (%)	123 (51,9%)	75 (75,8%)***
Толщина КИМ, мм	1,15±0,1	0,9±0,2
Стенозы БЦА, n (%)	63 (26,6%)	33 (33,3%)
Патологический ЛПИ, n (%)	80 (33,8%)	70 (70,7%)***
Общий холестерин, ммоль/л	5,2±1,4	5,0±1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,8	1,6±0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,2±1,0
ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,2	3,0±0,9
Индекс атерогенности	3,5±1,4	3,4±1,3
Фракция выброса, %	61,7±7,0	59,8±8,0**

Данные представлены в виде М±SD, если не указано иное
 * $p < 0,05$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale Score, ЧМН – черепно-мозговые нервы, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, БЦА – брахиоцефальные артерии, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

Table 2. Relationship of poor outcome of stroke with studied parameters in patients with ischemic stroke

Таблица 2. Взаимосвязь неблагоприятного исхода инсульта с изучаемыми параметрами у больных с ишемическим инсультом

Фактор	Spearman - R	p
Высшее образование	-0,14	0,01
Кардиоэмболический подтип инсульта	0,2	0,0001
Атеротромботический подтип инсульта	-0,1	0,007
Хроническая сердечная недостаточность	0,1	0,004
Фибрилляция предсердий	0,1	0,01
Индекс массы тела	0,2	0,001
КШОПС	-0,3	0,00001
NIHSS	0,3	0,00001
Бартел	-0,2	0,000009
Рэнкин	0,2	0,00002
Ривермид	-0,2	0,00002
Нарушения речи	0,2	0,0002
Парез ЧМН	0,2	0,0001
Силовые парезы	0,2	0,00004
Фракция выброса левого желудочка	-0,1	0,01
Патологический ЛПИ	0,3	0,000001
КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale Score, ЧМН – черепно-мозговые нервы, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс		

ского ЛПИ с наличием кардиоэмболического подтипа ИИ, наличием ХСН, ФП, ИМТ, оценкой по шкалам NIHSS и Рэнкина, нарушением речи, центральным парезом ЧМН, силовыми парезами и патологическим ЛПИ. Отрицательная связь отмечена с наличием высшего образования, атеротромботическим подтипом ИИ, оценкой по шкалам MMSE, Бартела и Ривермид, а также ФВ ЛЖ.

При изучении факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, в логистический регрессионный анализ были включены переменные, представленные в табл. 3.

В целом по всей выборке пациентов при однофакторном анализе выявлена взаимосвязь неблагоприятного исхода инсульта с отсутствием высшего образования, кардиоэмболическим подтипом инсульта, наличием ФП и ХСН, повышенным ИМТ, патологическим ЛПИ, более низким значением ФВ ЛЖ, а также с худшими показателями по таким неврологическим шкалам, как MMSE, NIHSS, Бартел, Рэнкин и Ривермид (табл. 3). С учетом внутренних корреляций на основании однофакторного анализа составлено 2 модели для проведения множественного регрессионного анализа (табл. 3). В первую модель вошли такие показатели, как

Table 3. Factors associated with poor outcome in patients after ischemic stroke

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом у больных, перенесших ишемический инсульт

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Пол	0,76 (0,48-1,23)	0,3
Возраст	0,99 (0,9-1,0)	0,9
Высшее образование	0,46 (0,24-0,86)	0,01
Атеротромботический подтип	0,49 (0,29-0,83)	0,008
Кардиоэмболический подтип	2,8 (1,7-5,0)	0,0001
Артериальная гипертензия	1,2 (0,6-2,6)	0,7
ОНМК в анамнезе	1,7 (0,9-2,8)	0,06
ИМ в анамнезе	1,6 (0,77-3,45)	0,19
Стенокардия	1,1 (0,6-1,8)	0,8
Фибрилляция предсердий	1,99 (1,16-3,42)	0,01
Хроническая сердечная недостаточность	1,6 (1,0-2,6)	0,04
Сахарный диабет	1,6 (0,7-3,2)	0,2
Патологический ЛПИ	4,7 (2,8-7,9)	0,000005
Индекс массы тела	1,1 (1,0-1,1)	0,01
КШОПС при поступлении	0,9 (0,91-0,96)	0,00005
NIHSS при поступлении	1,1 (1,0-1,1)	0,001
Шкала Бартела при поступлении	1,0 (0,97-0,98)	0,00001
Шкала Рэнкин при поступлении	1,7 (1,3-2,2)	0,00003
Шкала Ривермид при поступлении	0,9 (0,8-0,9)	0,00001
Фракция выброса левого желудочка	0,97 (0,94-0,99)	0,03
Стенозы БЦА	1,4 (0,8-2,3)	0,2
Многофакторный анализ p для модели 0,000005		
Кардиоэмболический подтип	2,6 (1,5-4,8)	0,001
Патологический ЛПИ	4,7 (2,8-7,9)	0,000008
Модель №2, p для модели 0,00008		
Шкала Ривермид	0,9 (0,8-0,9)	0,0003
Высшее образование	0,5 (0,3-1,1)	0,05
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale Score, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, БЦА – брахиоцефальные артерии, КИМ – комплекс интима-медиа, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал		

пол, возраст, ЛПИ, кардиоэмболический подтип инсульта, стенозы БЦА. Во вторую модель вошли такие факторы, как пол, возраст, ФП, ОНМК в анамнезе, шкала Ривермид. При проведении множественного логистического регрессионного анализа с неблагоприятным исходом были связаны такие факторы, как кардиоэмболический подтип инсульта, патологический ЛПИ, баллы по шкале Ривермид.

Обсуждение

Частота неблагоприятных исходов (летальный исход, повторное нарушение мозгового кровообращения, сердечно-сосудистые события) через 1 год после перенесенного ишемического инсульта составила 29,5%. Наиболее часто у таких пациентов выявлялись такие факторы риска, как ХСН, ФП, перенесенные ранее сосудистые события, наличие периферического атеросклероза, избыточная масса тела. Данная группа пациентов исходно имела более грубый неврологический дефицит, а также когнитивные нарушения. Патологический ЛПИ выявлен у 70,7% пациентов с неблагоприятным исходом, в то время как у пациентов с благоприятным исходом он выявлен лишь у 33,8% ($p=0,000001$). При проведении регрессионного анализа выявлена сильная взаимосвязь патологического ЛПИ с неблагоприятным исходом инсульта.

По данным исследования ARTICO, проведенного в 42 испанских неврологических клиниках, было выявлено, что у 13,8% пациентов после инсульта в последующие 12 мес имело место какое-либо сосудистое событие или летальный исход, у 7,1% из них был повторный инсульт [16]. В более раннем исследовании при наблюдении больных после ОНМК или ТИА в течение 2,3 лет частота развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и смерти составила 8,2% на 1 человеко-год [17]. В обследованной нами когорте больных осложнений заметно больше, что вполне согласуется с данными других отечественных авторов. Так, в исследовании ЛИС-2 через 2,8 лет после инсульта умерли 31,5% больных, а через 3,5 года в живых осталось около 50% от перенесших острую стадию заболевания больных. Основной причиной смерти были повторный мозговой инсульт (36,3%) и сердечная недостаточность (22,4%). Основными причинами смерти на отделенном этапе наблюдения у таких пациентов были кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания. Большинство больных умирали от повторного мозгового инсульта или ССО, что диктует необходимость совершенствования системы вторичной профилактики и реабилитации таких больных, и активного внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику [4]. В том же регистре с помощью специально разработанных алгоритмов проведена оценка соответствия клиническим рекомендациям профилактической терапии, назначенной пациентам в стационаре и при выписке, а также проведена оценка влияния результатов на отдаленную смертность. При выписке всем пациентам была назначена сердечно-сосудистая терапия, направленная на профилактику повторного ОНМК. Чаще всего назначались антигипертензивные и дезагрегантные препараты, а гиполипидемическая и антикоагулянтная терапия практически не проводилась. На основании результатов оценки с помощью индекса

профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения было продемонстрировано, что более высокое соответствие терапии клиническим рекомендациям приводило к значимо лучшей отдаленной выживаемости. Также в регистре ЛИС-2 отмечается низкое соответствие проводимой профилактической терапии клиническим рекомендациям. Среди выживших в стационаре пациентов отмечалась высокая распространенность ССЗ и традиционных факторов риска ССЗ. Таким образом эти пациенты нуждались в многокомпонентной профилактической терапии, однако даже анализ количества назначений показал, что препараты с доказанной эффективностью назначались далеко не всегда, гиполипидемические препараты, пероральные антикоагулянты назначались лишь в единичных случаях [15].

Среди факторов, связанных с прогнозом у больных, перенесших инсульт, также выделяют пожилой возраст, мужской пол, курение, АГ, ФП, СД, выраженность неврологических расстройств [5], а также наличие хронической ишемической болезни сердца и желудочковых аритмий высокой градации [6]. На базе регистра ЛИС-2 относительный риск смерти значимо увеличился с возрастом больных, при наличии СД, злоупотреблении алкоголем, любых признаков нарушения сознания в острой стадии ОНМК, ХСН, ФП. Больные, получавшие антагонисты кальция перед госпитализацией, имели меньший риск смерти, чем те, которые не получали этих препаратов. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при выписке из стационара значимо снижало риск смерти в отделенном периоде. Высокие показатели отдаленной смертности, зарегистрированные в регистре ЛИС-2, в значительной степени объясняются низким качеством первичной и вторичной профилактики ССО [7]. Среди изученных нами факторов при многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятных событий оказались только патологический ЛПИ, уровень образования, тип инсульта и выраженность неврологического дефицита. Вполне возможно, что такой результат получен именно из-за включения в модель анализа ЛПИ.

Действительно, в проведенных ранее зарубежных исследованиях неизменно отмечалось влияние низких значений ЛПИ на прогноз у данной категории больных. Так, в Германии проведено исследование по определению патологического ЛПИ у пациентов, перенесших инсульт. Выявлено, что пациенты с патологическим ЛПИ в 2 раза чаще имели риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда или смерти, чем пациенты с нормальным ЛПИ (ОШ 2,2; 95% ДИ от 1,1 до 4,5). Другими факторами, связанными с неблагоприятным исходом были возраст, кардиоэмболический подтип инсульта и ФП, что сопоставимо с нашими результатами. Были сделаны выводы, что патологический ЛПИ неза-

висимо предсказал риск развития последующих сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с острым инсультом или ТИА [17]. В исследовании SCALA показано, что повышенный риск повторного инсульта (6,6% против 4,6%; ОШ 1,47; 95% ДИ 0,76-2,83) или сердечно-сосудистой смерти (10,4% против 5,5%; ОШ 2,00; 95% ДИ 1,12-3,56) в течение среднего периода наблюдения 17,5 мес был выше у пациентов с патологическим ЛПИ [18].

В исследовании ARTICO доказано, что патологический ЛПИ в сочетании с признаками атеросклероза сонных артерий связан с особенно высоким риском новых сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт. Также в данном исследовании показана высокая прогностическая ценность таких неврологических шкал, как NIHSS и Рэнкин, что сопоставимо с нашими результатами. У данной категории больных выявлены такие факторы риска, как наличие СД, избыточная масса тела, наличие патологического ЛПИ, наличие стенозов БЦА [16].

Особенно убедительными выглядят данные недавно опубликованных мета-анализов по данному вопросу. При оценке результатов 11 исследований (5374 больных) при наблюдении после ОНМК/ТИА по крайней мере в течение 12 мес низкий ЛПИ был ассоциирован с повышенной частотой повторных инсультов (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,10-2,64) и повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий или смерти (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,67-2,97) [19]. Пожалуй, этому не приходится удивляться, поскольку и в других когортах обследованных выявляется аналогичная картина. Например, в систематическом обзоре 43 исследований с включением 94254 обследованных было показано, что низкий ЛПИ был ассоциирован с повышенным риском общей смертности (ОШ 2,52; 95% ДИ 2,26-2,82; $p < 0,00001$); кардиоваскулярной смертности (ОШ 2,94; 95% ДИ 2,72-3,18; $p < 0,00001$); цереброваскулярных осложнений (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,90-2,47; $p < 0,00001$); инфаркта миокарда (ОШ 2,28; 95% ДИ 2,07-2,51; $p < 0,00001$) и комбинированной конечной точки с включением инфаркта миокарда, инсульта и смерти (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,87-2,81; $p < 0,00001$) [11]. В мета-анализе 17 исследований с включением 9404 больных частота выявления низкого ЛПИ составляла от 7,4% до 40,5%. При количественном анализе показано, что низкий ЛПИ повышал риск развития комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда или инсульт или смерть), инвалидизации и смертности [20].

Значение настоящего исследования состоит в том, что и в российской популяции убедительно показано прогностическое значение патологического ЛПИ у больных перенесших ОНМК, несмотря на имеющиеся особенности наших пациентов и национальные традиции. Такой ассоциации с прогнозом у больных с инсультом не приходится удивляться, поскольку известно частое выявление поражения коронарных артерий, в том числе бессимптомного, у больных с низкими значениями ЛПИ (по данным рабочей группы по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов в 50% случаев). Это заметно больше, чем при других локализациях периферического атеросклероза, например, при поражении брахиоцефальных артерий значимые стенозы коронарных артерий выявляются в 25-35% случаев [21]. Также понятно, что оценка ЛПИ способна помочь в выявлении группы пациентов, перенесших ОНМК с повышенным риском развития в последующем ССО, что требует дополнительных усилий по вторичной их профилактике. В такой группе возможно проведение как дополнительных медикаментозных, так и немедикаментозных воздействий.

Заключение

У пациентов, перенесших ишемический инсульт, в течение 12 мес наблюдения частота неблагоприятных исходов составила 29,5%. Наиболее часто у пациентов с неблагоприятным исходом выявлялись такие факторы риска, как ХСН, ФП, перенесенные ранее ОНМК, наличие периферического атеросклероза, избыточная масса тела. Данная группа пациентов исходно имела более грубый неврологический дефицит, а также когнитивные нарушения. Патологический ЛПИ выявлен у 70,7% пациентов с неблагоприятным исходом. Выявлена сильная взаимосвязь патологического ЛПИ с неблагоприятным исходом инсульта. Таким образом, оценка ЛПИ целесообразна при ишемическом инсульте для выявления пациентов с периферическим атеросклерозом и проведения у них целенаправленных профилактических мероприятий. Стратификация риска может способствовать более индивидуальной оптимальной вторичной профилактике у пациентов с цереброваскулярной патологией.

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

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

References / Литература

1. The top 10 causes of death. WHO Fact sheet N 310. Updated May 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Checked by December, 11, 2016.
2. Maier O., Menze B.H., von der Gablentz J., et al. ISLES 2015 - A public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral MRI. *Med Image Anal.* 2016;35:250-69.
3. Suslina Z.A. Vascular pathology of the brain: results and prospects. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2007;1:10-6. (In Russ.) [Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии.* 2007;1:10-6].
4. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., Ginsburg M.P. Evaluation of the results of remote monitoring of patients with acute ischemic stroke: results register LIS-2. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(6):48-51. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург М.П. Оценка отдаленных результатов наблюдения за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения: результаты регистра ЛИС-2. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2015;14(6):48-51].
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236.
6. Shandalin V.A., Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Suslin Z.A. Prognostic factors for cardiovascular complications after ischemic stroke. *Kardiologiya* 2015;(11):61-8. (In Russ.) [Шандалин В.А., Фонакин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Прогностические факторы сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта. *Кардиология* 2015;(11):61-8].
7. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.V., et al. The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):51-5. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.В., и др. Основные факторы, влияющие на отдаленные исходы заболевания у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: результаты исследования ЛИС-2. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(1):51-5].
8. Kadyrova I.A., Mindubaeva F.A., Grijbovski A.M. A systematic review of methods of forecasting of stroke outcome. *Ekologiya Cheloveka.* 2015;(10):55-64. (In Russ.) [Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Гржибовский А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта. *Экология Человека.* 2015;(10):55-64].
9. Bundó M., Muñoz L., Pérez C., et al. Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: a 10-year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(8):985-93.
10. Gupta D.K., Skali H., Claggett B., et al. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the study Atherosclerosis Risk In Communities. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):447-54.
11. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Shah S., et al. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. *Vascular.* 2016;pii:1708538116658392.
12. Lee J.Y., Lee S.W., Lee W.S., et al. Prevalence and clinical implications of newly revealed, asymptomatic abnormal ankle-brachial index in patients with significant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1303-13.
13. Topakian R., Nanz S., Rohrbacher B., et al.; OECROSS Study Group. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(3):248-54.
14. Sumin A.N., Kukhareva I.N., Kolmykova J.A., et al. Factors associated with abnormal ankle-brachial index in patients with stroke: gender characteristics. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabolevaniy* 2016;2:66-74. (In Russ.) [Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Колмыкова Ю.А., и др. Факторы, ассоциированные с патологическим лодыжечно-плечевым индексом у пациентов с инсультом: гендерные особенности. *Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний.* 2016;2:66-74].
15. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the Conformity of Cardiovascular Therapy to Current Clinical Guidelines in The Improvement of Outcomes in Patients after Stroke (According to the LIS-2 Register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):247-252. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):247-52].
16. Serena J., Segura T., Roquer J., et al.; ARTICO Study. Identification of patients at high risk of vascular recurrence after a first non-cardioembolic stroke. *BMC Neurol.* 2015;15:28.
17. Busch M.A., Lutz K., Röhl J.E., et al. Low ankle-brachial index predicts cardiovascular risk after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2009;40(12):3700-5.
18. Weimar C., Goertler M., Rother J., et al., on behalf of the SCALA Study Group. Predictive value of the Essen stroke risk score and ankle brachial index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1339-43.
19. Hong J.B., Leonards C.O., Endres M., et al. Ankle-Brachial Index and Recurrent Stroke Risk: Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(2):317-22.
20. Hao Z., Yang C., Tao W., Liu M. Prognostic implications of the Ankle Brachial Index in patients with acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(3):351-8.
21. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1112-9.

About the Authors:

Alexey N. Sumin – MD, PhD., Head of Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Juliya A. Kolmykova – Junior Researcher, Laboratory of Neurovascular Disease, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Irina N. Kukhareva – Researcher, Laboratory of Neurovascular Disease, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Margarita V. Ott – Junior Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Nina I. Vodopyanova – Junior Researcher, Laboratory of Neurovascular Disease Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Anna A. Morkvenas – Junior Researcher, Laboratory of Neurovascular Disease Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga A. Trubnikova – MD, PhD., Head of Laboratory of Neurovascular Disease, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Andrey V. Kovalenko – MD, PhD., Professor, Senior Researcher, Laboratory of Neurovascular Disease, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об авторах:

Сумин Алексей Николаевич – д.м.н. зав. отделом мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Колмыкова Юлия Алексеевна – м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Кухарева Ирина Николаевна – н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Отт Маргарита Валерьевна – м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Водопьянова Нина Ивановна – м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Морквенас Анна Александровна – м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Трубникова Ольга Александровна – к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Коваленко Андрей Владимирович – д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела МФА НИИ КПССЗ

Исследование «РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)».

Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования)

Сергей Анатольевич Бойцов¹, Сергей Юрьевич Марцевич^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Михаил Михайлович Лукьянов¹,
Александр Евгеньевич Митичкин², Роман Владимирович Висков²,
Людмила Витальевна Стаховская³, Николай Анатольевич Шамалов³,
Григорий Павлович Арутюнов³, Инга Викторовна Кокарева⁴,
Нателла Эдуардовна Парсаданян⁴, Маргарита Ивановна Чернышова⁴,
Александр Васильевич Загребельный¹, Надежда Анатольевна Дмитриева¹,
Анна Владимировна Акимова¹, Галина Игоревна Никитина²,
Ольга Викторовна Лерман¹, Виктория Петровна Воронина¹,
Екатерина Николаевна Белова¹, Егор Викторович Кудряшов¹,
Александр Дмитриевич Деев¹

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

² Городская Клиническая Больница им. Ф.И. Иноземцева
Россия 105187, Москва, ул. Фортунатовская, 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Городская поликлиника № 64
Россия 107023, Москва, ул. Малая Семеновская, 13

Цель. Изучить особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ближайшие и отдаленные исходы, качество лекарственной терапии в рамках госпитального регистра.

Материал и методы. На базе одного из сосудистых центров г. Москвы создан госпитальный регистр больных, перенесших мозговой инсульт (МИ). Представлены результаты пилотной части регистра (170 больных, госпитализированных за период с 01 января 2014 г. по 30 сентября 2014 г. с диагнозом ОНМК, проживающих на территории обслуживания одной из ближайших поликлиник). По данным историй болезни проанализировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов сердечно-сосудистого риска, а также оценена терапия, которую получали больные на догоспитальном этапе. Проанализированы исходы МИ в острой стадии заболевания, а также терапия, назначенная выжившим больным. На этапе амбулаторного наблюдения (проспективная часть регистра) оценен жизненный статус больных, а также принимаемая лекарственная терапия.

Результаты. Большинство больных с МИ имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию (в среднем 2 диагноза ССЗ), а также сопутствующую патологию (в среднем 1,2 диагноза на каждого пациента). Информация о наличии факторов риска ССЗ и их осложнений в историях болезни была отражена недостаточно. Большинство больных на догоспитальном этапе не получало адекватной терапии для снижения сердечно-сосудистого риска. Из стационара были выписаны 90 больных. Через 1,5-2 года после выписки жизненный статус удалось установить у 78 (86,7%) человек, из которых 61 (78,2%) были живы, а 17 (21,8%) – умерли.

Заключение. Пилотная часть госпитального регистра МИ РЕГИОН показала, что большинство больных с МИ имеет сочетанную сердечно-сосудистую патологию, а также сопутствующую патологию. Качество медикаментозной терапии, первичной и вторичной профилактики ОНМК в период до его развития, особенно в поликлинике, далеко не всегда соответствовало современным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, госпитальный регистр, оценка соответствия терапии клиническим рекомендациям.

Для цитирования: Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М., Митичкин А.Е., Висков Р.В., Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Арутюнов Г.П., Кокарева И.В., Парсаданян Н.Э., Чернышова М.И., Загребельный А.В., Дмитриева Н.А., Акимова А.В., Никитина Г.И., Лерман О.В., Воронина В.П., Белова Е.Н., Кудряшов Е.Н., Деев А.Д. Исследование «РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):645-653. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653>

The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study)

Sergey A. Boytsov¹, Sergey Yu. Martsevich^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Michail M. Loukianov¹, Alexander E. Mitichkin², Roman V. Viskov², Lyudmila V. Stakhovskaya³, Nikolay A. Shamalov³, Grigory P. Arutyunov³, Inga V. Kokareva⁴, Natella E. Parsadanyan⁴, Margarita I. Chernyshova⁴, Alexander V. Zagrebelnyy¹, Nadezhda A. Dmitrieva¹, Anna V. Akimova¹, Galina I. Nikitina², Olga V. Lerman¹, Victoria P. Voronina¹, Ekaterina N. Belova¹, Egor V. Kudryashov¹, Alexander D. Deev¹

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

² Moscow City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev (№36). Fortunatovskaya ul. 1, Moscow, 105187 Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

⁴ Moscow City Outpatient Clinic №64. Malaya Semenovskaya ul. 13, Moscow, 107023 Russia

Aim. To assess the main features of the clinical course of acute cerebrovascular accident (ACVA), its short-term and long-term outcomes and quality of pharmacotherapy based on hospital register.

Material and methods. The hospital register of acute stroke (AS) was organized in one of the cardiovascular centers in Moscow city. The results of the pilot part of the study are presented (170 patients hospitalized from January 01, 2014 to September 30, 2014 with ACVA living in the service area of one of the closest outpatient clinics). Presence of cardiovascular diseases (CVD) and their risk factors (RF), prehospital therapy, short-term complications including death and pharmacotherapy recommended to survived patients were analyzed using hospital medical records. During ambulatory follow-up (prospective part of the register) the vital status and pharmacotherapy were assessed.

Results. The majority of patients with AS had concomitant CVD (on average 2 per patient) and non CVD (on average 1.2 per patient). Data on the risk factors of CVD and their complications were reflected insufficiently in the medical records. Most patients in the prehospital period did not receive adequate treatment for the reduction in the cardiovascular risk. 90 patients survived and were discharged. 1.5-2 years after discharge, information on the vital status was available for 78 (86.7%) patients. 61 of them (78.2%) were alive and 17 (21.8%) died.

Conclusion. The pilot part of the REGION register revealed that the majority of patients with AS have concomitant CVD and non-CVD. The overall quality of pharmacotherapy, primary and secondary prevention of ACVA was far from that recommended in clinical guidelines, especially during follow-up in outpatient clinic.

Key words: acute cerebrovascular accident, stroke, transient ischemic attack, hospital register, treatment fidelity assessment.

For citation: Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Loukianov M.M., Mitichkin A.E., Viskov R.V., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Arutyunov G.P., Kokareva I.V., Parsadanyan N.E., Chernyshova M.I., Zagrebelnyy A.V., Dmitrieva N.A., Akimova A.V., Nikitina G.I., Lerman O.V., Voronina V.P., Belova E.N., Kudryashov E.N., Deev A.D. The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):645-653. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653

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

Received / Поступила: 07.12.2016

Accepted / Принята в печать: 09.12.2016

Введение

Мозговой инсульт (МИ) является одной из главных причин смерти и инвалидизации населения. Как непосредственная причина смерти МИ в последнее время в большинстве развитых стран мира занимает третье место (после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний). В некоторых странах, например, Португалии, Южной Кореи, Таиланде официальные показатели смертности от МИ превышают таковые от ишемической болезни сердца [1]. Для России значимость МИ особенно высока, поскольку абсолютные показатели смертности от этого заболевания в несколько раз выше, чем в других развитых странах мира [2].

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предупредить (первичная профилактика МИ) [3]. Они же говорят о том, что прогноз жизни после перенесенного МИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) можно существенно улучшить (вторичная профилактика МИ) [4]. Основные подходы к первичной и вторичной профилактике МИ отражены в современных клинических рекомендациях (КР) [3-5]. Очевидно, однако, что реальная

клиническая практика весьма далека от того, к чему призывают современные КР. Этот факт был неоднократно доказан как в международных [6-9], так и в отечественных исследованиях, в частности в регистре ЛИС-2 [10-13].

Несмотря на то, что в нашей стране был организован ряд исследований по изучению течения МИ [14-16], необходимость изучения проблем, связанных с характеристикой этой группы больных, наличием у них факторов риска, сопутствующих заболеваний, оценкой получаемой терапии не теряет своей значимости. Не менее важной остается оценка исходов болезни, особенно в отдаленные сроки после перенесенного МИ.

Для решения обозначенных выше проблем использование метода регистра является наиболее оптимальным, так как именно он дает возможность изучить представительную (по крайней мере для конкретного региона) группу больных и сделать обобщения в отношении значительно более широкого круга больных, чем тех, которые включались в регистр [17]. Важно лишь, чтобы для проведения регистра было выбрано лечебное учреждение, достаточно типичное для данного региона.

Исследование РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) имеет целью изучить особенности течения МИ/ТИА, ближайшие и отдаленные исходы, качество лекарственной терапии в рамках госпитального регистра. Оно включило в себя несколько частей (см. ниже), в данной публикации представлены первые результаты госпитального этапа регистра.

Материал и методы

Схема исследования РЕГИОН представлена на рис. 1. В данной статье описаны основные результаты пилотного этапа госпитального регистра, созданного на базе сосудистого центра, входящего в структуру одной из городских клинических больниц г. Москвы. В последующей публикации (часть 2) будут проанализированы данные пилотного этапа амбулаторного регистра больных, перенесших ОНМК, созданного на базе трех поликлиник г. Рязани.

Дизайн госпитальной части исследования представлял собой ретро-проспективное наблюдательное исследование (госпитальный регистр пациентов, перенесших МИ или ТИА).

Критерии включения в ретроспективную часть исследования:

- все пациенты, госпитализированные за период с 01 января 2014 г. по 30 сентября 2014 г. в отделение анестезиологии-реанимации для больных с ОНМК/неврологическое отделение для больных с ОНМК регионального сосудистого центра одной из больниц г. Москвы, и находившиеся там с клиническим диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» (ишемический/геморрагический МИ или ТИА);

• соответствие адреса проживания пациента прикреплению к городской поликлинике и ее филиалам, территориально приближенным к стационару.

Вторым этапом (проспективная часть) было определение жизненного статуса больных, выписанных из стационара. Оно ставило перед собой цель наиболее точной оценки числа (доли в %) пациентов, выписанных из стационара и находящихся (не находящихся) под наблюдением невролога/терапевта поликлиники с учетом территориального принципа. В срок от 12 мес и более после включения в регистр предусматривался телефонный контакт сотрудника поликлиники с пациентом или с его родственником (в случае, если пациент не мог самостоятельно предоставить необходимую информацию или в случае смерти пациента) с целью выяснения жизненного статуса и перенесенных повторных ОНМК, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хирургических вмешательств на сердце и сосудах после выписки из стационара по поводу референсной госпитализации. У пациентов уточнялась информация о проводимом на дату контакта лечении, приверженности пациента к соблюдению врачебных рекомендаций (опросник Мориски-Грина), степени функциональных нарушений после инсульта и ряд других дополнительных сведений.

Протокол проведения наблюдательного исследования и опроса пациентов были одобрены на заседа-

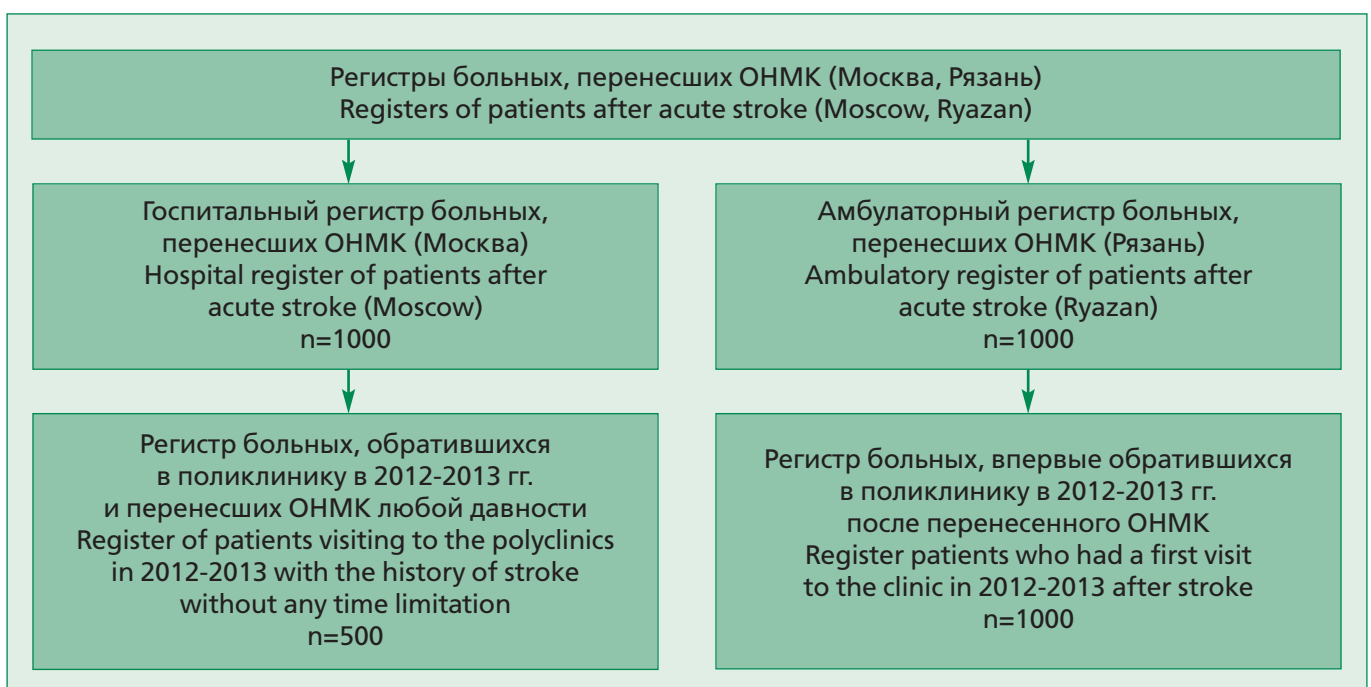


Figure 1. Design of the REGION study 0

Рисунок 1. Общий дизайн исследования РЕГИОН

нии независимого Этического комитета ФГБУ ГНИЦПМ МЗ России от 15.12.2015 г.

Для создания базы данных с помощью Web-технологий была разработана форма ввода информации, полученной на разных этапах работ с возможностью одновременного дистанционного ввода данных разными операторами. Введение данных о пациентах осуществляется в деперсонифицированном виде, доступ к массиву информации базы данных имеет только системный администратор, который по указанию руководителя исследования может предоставить выгрузки для статистического анализа по запросу исследователей.

Для статистической обработки данных регистра применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 20.0 IBM®. Для анализа данных пилотного этапа использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы и 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального; вычисление долей для номинальных показателей. Различия между группами оценены по непараметрическим критериям для количественных величин (U-критерий Манна-Уитни) и с помощью χ^2 для номинальных показателей). При описании взаимосвязи номинальных переменных использовался расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ).

В настоящей статье представлены результаты пилотной части исследования. В этой части представлен анализ данных всех пациентов, госпитализированных в региональный сосудистый центр за период с 01 января 2014 г. по 30 сентября 2014 г.

Результаты

На основании электронной базы данных больницы и в соответствии с критериями отбора был сформирован список пациентов, который составили 170 человек, госпитализированных за обозначенный выше период пилотного этапа.

При более подробном анализе информации, отраженной в историях болезни, оказалось, что 36 (21,2%) пациентов не отвечали критериям протокола, т.к. у них в заключительном клиническом диагнозе не было указаний на наличие ОНМК. Кроме того, один пациент госпитализировался дважды за обозначенный временной период, поэтому данные второй госпитализации (в соответствии с критериями включения пациентов в Регистр) не вошли в анализ госпитального этапа, но в дальнейшем были отражены при анализе данных проспективного этапа исследования. У двух пациентов адрес регистрации не соответствовал адресам прикрепления по территориальному признаку, поэтому они также не были включены в регистр.

Таким образом, окончательному анализу подлежали валидные данные историй болезни 131 пациента, из них мужчин – 51 (38,9%), женщин – 80 (61,1%). Диагноз «ишемический МИ» был поставлен 93 (71,0%) больным, геморрагический МИ – 19 (14,5%), ишемический/геморрагический – 2 (1,5%), ТИА – 17 (13,0%).

Средний возраст пациентов составил $70,6 \pm 13,1$ (от 30 до 94) лет. Медиана (Me) возраста для всей группы составила 73,0 (61,0; 80,0) года, для мужчин – 64,0 (58,0; 74,0) года, возрастной интервал – от 30 до 87 лет. Женщины были в среднем на 10 лет старше – 77,0 (67,0; 83,0) лет, возрастной интервал – от 32 до 94 лет. Доля лиц трудоспособного возраста (женщины до 55 лет и мужчины до 60 лет) составила 15,3% ($n=20$), лиц пенсионного возраста – 84,7%.

В табл. 1 отражены возрастные характеристики пациентов при всех типах ОНМК. На основании данных, представленных в табл. 1, можно заключить, что ТИА регистрировалась у более молодых пациентов, а МИ, особенно геморрагический, развивался у более пожилых пациентов.

Причинами геморрагического МИ были: внутри-мозговая гематома – 9 случаев (42,9%), субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние – 9 (42,9%) и субдуральная гематома – 1 случай (4,8%). Были отмечены следующие причины ишемического МИ: атеротромботический – 33 случая (34,7%), кардиоэмболический – 11 (11,6%), гемодинамический – 1 (1,1%), в 48 случаях (50,5%) не была уточнена причина ишемического МИ. Для 37 пациентов (28,2%) референсное ОНМК было повторным: ранее перенесли МИ 35 человек, ТИА – 2.

В историях болезни недостаточно полно отражена информация о наличии факторов риска у пациентов с ОНМК. В частности, статус курения был указан только у 56 (42,7%) пациентов, из которых курили 20 (35,7%) человек. Статус отягощенной наследственности в отношении раннего развития ССЗ и их осложнений был оценен у 26 (19,8%) пациентов.

В большинстве случаев пациенты были госпитализированы бригадами скорой медицинской помощи: экстренно госпитализировано 129 (98,5%) пациентов, из поликлиник терапевтами и неврологами в стационар было направлено 2 (1,5%) пациента. Большинство пациентов (53,5%) были доставлены в первые 6 час от развития симптомов заболевания, в том числе 38,2% в первые 4 часа.

При поступлении в стационар состояние как крайне тяжелое оценено для 4 (3,1%) пациентов, тяжелое – для 73 (55,7%), средней тяжести – для 53 (40,5%), не указано – 1 (0,8%). В состоянии комы доставлены 10 (7,6%) пациентов, оглушения – 27 (20,6%), сопора –

Table 1. Age characteristics of patients with stroke

Таблица 1. Возрастные характеристики пациентов с ОНМК

Показатель	Минимальный возраст	Максимальный возраст	Me (25%; 75%)
Ишемический МИ, лет	30	92	74,0 (64,0; 81,0)
Геморрагический МИ, лет	48	90	78,0 (59,0; 83,0)
ТИА, лет	45	77	62,0 (57,0; 72,0)
Ишемический/геморрагический МИ, лет	77	94	85,5 (77,0; 94,0)

МИ – мозговой инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака

Table 2. Prevalence of cardiovascular diseases in patients with stroke

Таблица 2. Частота наличия сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ОНМК (n=131)

Заболевание	Количество больных (%)
МИ в анамнезе	35 (26,7)
ИБС	68 (51,9)
Первичный инфаркт миокарда в анамнезе	26 (19,8)
Повторный инфаркт миокарда в анамнезе	2 (1,5)
ХСН	22 (16,8)
Фибрилляция предсердий	40 (30,5)
Артериальная гипертензия	123 (93,9)
Порок сердца	4 (3,1)

МИ – мозговой инсульт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

5 (3,8%), в сознании – 78 (59,5%), для 11 (8,5%) пациентов состояние сознания указано не было.

В табл. 2 представлена информация, отражающая клиничко-анамнестические данные о наличии сердечно-сосудистой патологии, которая регистрировалась у значительной части пациентов. Более четверти госпитализированных пациентов (28,2%) ранее переносили МИ, около трети пациентов имели нарушение ритма сердца в виде различных форм фибрилляции предсердий (ФП; 30,5%), более половины имели ишемическую болезнь сердца (ИБС; 51,9%), переносили ранее инфаркт миокарда (ИМ) 21,3% пациентов, доля пациентов с артериальной гипертензией (АГ) составила 93,9%. Все включенные в регистр пациенты имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Среднее число диагнозов ССЗ у пациента составило 2,0 без учета перенесенного ранее МИ, и 2,3 – при учете ОНМК в анамнезе.

В табл. 3 отражены клиничко-анамнестические данные о наличии сопутствующих заболеваний. Из таблицы следует, что наиболее частой сопутствующей патологией являлись сахарный диабет (21,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (26,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (17,6%) и ожирение

Table 3. The comorbidities rates in patients with stroke

Таблица 3. Частота выявления сопутствующей патологии у больных с ОНМК (n=131)

Заболевание	Количество больных (%)
Сахарный диабет	28 (21,4)
Нарушение толерантности к глюкозе	13 (9,9)
Ожирение	21 (16,0)
Гиперхолестеринемия	6 (4,6)
ХОБЛ	23 (17,6)
Анемия в анамнезе	11 (8,4)
Заболевания ЖКТ	34 (26,0)
Онкология	16 (12,2)
Тромбоз глубоких вен	7 (5,3)
ТЭЛА в анамнезе	3 (2,3)
Хронические заболевания почек	12 (9,2)

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

(16,0%). В среднем у каждого пациента имели место 1,2 диагноза сопутствующих заболеваний, а в сумме с ССЗ среднее число заболеваний составило 3,5.

Информация о догоспитальной терапии не всегда была доступна, в первую очередь, в связи с тяжелым состоянием пациента при поступлении, снижением памяти и когнитивными расстройствами: в более чем половине случаев (61,8%) эта часть анамнеза в историях болезни не была отражена. На основании данных анамнеза, представленных в историях болезни, известно, что только 32 (24,4%) пациентов получали антигипертензивную терапию, из них ингибиторы АПФ (иАПФ) – 27 пациентов, антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА) – 5 пациентов, бета-адреноблокаторы (β-АБ) – 12, антагонисты кальция – 7 пациентов, терапия диуретиками отмечена у 5 пациентов.

До развития референсного ОНМК антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту/клопидогрел) получали 11 (8,4%) пациентов. Из 40 пациентов с ФП прием пероральных антикоагулянтов до референсной госпита-

лизации отмечен у трех пациентов: варфарин – 2, новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан) – 1. Таким образом, пероральные антикоагулянты принимали только 7,5% пациентов с ФП. Рекомендации по приему гиполипидемических препаратов (статинов) отмечены только у 1 (0,8%) из госпитализированных пациентов.

Средние сроки пребывания пациентов в стационаре во многом зависели от типа МИ/ТИА, медиана времени пребывания пациента в стационаре для пациентов с ТИА составила 11 (7; 13) дней, для ишемического МИ – 13 (9; 18) дней, а для геморрагического МИ – 17 (9; 22) дней.

Во время пребывания в стационаре у части пациентов были зарегистрированы осложнения, отраженные в историях болезни. Суммарные данные по наиболее часто встречающимся осложнениям либо обострениям сопутствующих заболеваний, которые были отмечены у 48 пациентов (36,6%), представлены в табл. 4.

Из стационара были выписаны 90 пациентов. Частота назначения основных лекарственных препаратов при выписке представлена в табл. 5.

По данным проспективной амбулаторно-поликлинической части исследования, выполняемой совместно с сотрудниками поликлиники, из 90 пациентов через 1,5-2 года после выписки из стационара жизненный статус удалось установить у 78 (86,7%) человек, из которых 61 (78,2%) были живы, а 17 (21,8%) умерли. Данные о 12 (13,3%) пациентах получить не удалось. За период амбулаторного наблюдения в поликлинике были зарегистрированы следующие сердечно-сосудистые события: 11 случаев ОНМК, 1 случай ИМ, 6 госпитализаций в связи с обострением ССЗ, 2 опе-

рации на сердце и сосудах, одна из которых связана с установкой электрокардиостимулятора и одна – с проведением каротидной эндактерэктомии.

Особо интересно было выяснить, как часто при выписке после перенесенного МИ назначались препараты, обладающие доказанным положительным влиянием на отдаленные исходы заболевания. В табл. 6 представлена частота назначения так называемых «прогноз-модифицирующих препаратов», исходя из наличия показаний к ним в конкретной клинической ситуации на амбулаторном этапе наблюдения. Обращает внимание существенное снижение частоты использования антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий.

Обсуждение

В настоящей публикации представлены результаты только начальной, пилотной части госпитального регистра РЕГИОН, которые в определенной степени носят предварительный характер, так как отражают данные только части включенных в регистр больных. Однако, с нашей точки зрения, и они дают очень важную информацию об основных характеристиках больных, переносящих ОНМК, а также о состоянии первичной и вторичной профилактики. Следует отметить, что возрастные и гендерные характеристики больных, включенных в регистр РЕГИОН, были близки таковым в недавно проведенном регистре ЛИС-2 [18]. Частота сопутствующих заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых, оказалась также очень близкой по

Table 4. Complications during hospital stay in patients with stroke

Таблица 4. Осложнения, развившиеся на госпитальном этапе у больных с ОНМК (n=131)

Осложнения	Число осложнений	%
Пневмония/трахеобронхит	34	25,9
ТЭЛА	11	8,4
Полиорганная недостаточность	12	9,2
Отек головного мозга	7	5,3
Острый инфаркт миокарда	1	0,8
Инфекция мочевых путей	5	3,9
Пролежни (без учета пролежней при поступлении)	9	6,9
Тромбоз вен нижних конечностей	1	0,8
Желудочно-кишечное кровотечение	2	1,6
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии		

Table 5. The prescription rates (recommendations) of the main groups of drugs at discharge

Таблица 5. Частота назначения (рекомендации) основных групп лекарственных препаратов при выписке из стационара (n=90)

Осложнения	Количество назначений	%
иАПФ и АРА	68	75,5
Бета-адреноблокаторы	41	45,5
Антагонисты кальция	33	36,6
Диуретики	31	34,4
Статины	62	68,9
Варфарин и НОАК (ФП=20)	5+1	30,0
Антиагреганты/клопидогрел	89	98,9
Сердечные гликозиды	6	6,7
Ноотропные препараты	56	62,2
Антиоксиданты	46	51,1
Полипептиды	31	34,4
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, НОАК – новые пероральные антикоагулянты		

данным этих двух регистров. Так, по данным регистра ЛИС-2, референсный МИ был повторным у 22,3% больных, а по данным регистра РЕГИОН – у 26,7% больных. Последний факт косвенно отражает состояние вторичной профилактики МИ и свидетельствует о ее невысоком качестве в целом, поскольку, как уже отмечалось, частоту повторного МИ, по данным современной доказательной медицины, можно существенно уменьшить [19].

В регистре РЕГИОН было выявлено, что большинство (62%) больных госпитализируется позднее, чем через 4 часа от развития ОНМК, а половина – позднее, чем через 6 час. Этот факт имеет важное практическое значение и свидетельствует, с нашей точки зрения, о двух вещах: во-первых, о необходимости совершенствования выявления больных с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф и проведения с ними информационно-профилактической работы, во-вторых, о необходимости улучшения информированности всего населения об особенностях возникновения МИ.

Примечательно, что частота такого фактора риска развития МИ, как фибрилляция предсердий, зарегистрированная до развития сосудистой катастрофы, в двух названных регистрах оказалась весьма близкой (26,8% в ЛИС-2 и 30,5% в РЕГИОНе). Последний факт также косвенно свидетельствует о невысоком качестве первичной и вторичной профилактики МИ и находит объяснение при анализе догоспитальной терапии препаратами из группы антикоагулянтов: частота назначения этих препаратов при наличии фибрилляции предсердий оказалась невысокой по данным обоих регистров (2,3 % в ЛИС-2 и 12,5% в РЕГИОНе). Интересно, что при выписке из стационара ситуация с назначением этих препаратов практически не изменилась в регистре ЛИС-2 и несколько улучшилась в регистре РЕГИОН: при выписке из стационара больным с фибрилляцией предсердий антикоагулянты в ЛИС-2 были назначены 6% больным, а в РЕГИОНе – 30% больным. В последнем случае, напомним, назначения делались в современном сосудистом центре, и можно было бы ожидать существенно лучшего результата в отношении частоты назначения антикоагулянтов [11,20].

При наблюдении в поликлинике наиболее высокая частота назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии в соответствии с современными КР отмечена для применения ИАПФ/АРА и β-АБ в лечении больных после ОНМК в сочетании с ХСН (87,5% и 62,5%, соответственно) и перенесенным ранее ИМ (83,3% и 66,7%, соответственно). Больным, перенесшим ОНМК, недостаточно часто назначались статины (37%), в том числе при наличии ИБС (47,8%).

Анализируя данные постгоспитального этапа, отметим, что нам удалось отследить судьбу только 86,7% выписанных из стационара больных, что несколько ниже,

Table 6. Rates of prognosis-modifying medication prescriptions at outpatient monitoring of patients discharged from hospital after stroke

Таблица 6. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений при наблюдении в поликлинике больных, выписанных из стационара после ОНМК (n=46)

Показания к назначению лекарственных препаратов	Частота назначения при наблюдении в поликлинике
иАПФ/АРА при ХСН (n = 8)	87,5%
иАПФ при ПИКС (n = 6)	83,3%
β-АБ при ХСН (n = 8)	62,5%
β-АБ при ПИКС (n = 6)	66,7%
Статины при ИБС (n = 23)	47,8%
Статины при ПИКС (n = 6)	83,3%
Статины при ОНМК (n = 46)	37,0%
Антикоагулянты при ФП (n = 8)	12,5%
Антиагреганты при ИБС без ФП (n = 16)	62,5%
Антиагреганты при ПИКС без ФП (n = 4)	75,0%
иАПФ при ОНМК (n = 46)	52,2%

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

чем в регистре ЛИС-2 (91,4%). Этот факт, по-видимому, свидетельствует о необходимости совершенствования системы диспансерного наблюдения за перенесшими МИ больными. Относительно небольшое число больных не позволяет делать окончательные выводы о качестве лечения, назначаемого в поликлинике и сравнивать его с лечением, назначенным в стационаре. Однако нельзя не отметить крайне низкую частоту назначения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий (они были назначены 1 больному из 8, т.е. в 12,5% случаев).

Закключение

Все выявленные в данной части исследования закономерности, касающиеся особенностей течения, исходов, качества лечения носят предварительный характер. Дальнейший анализ данных регистра РЕГИОН позволит получить более полную характеристику больных, перенесших ОНМК, а также оценить отдаленный прогноз болезни и выявить основные факторы, влияющие на него. Кроме того, за счет сравнения данных за периоды до и после создания сосудистого центра появится возможность оценить, как сказались работа сосудистого центра на качестве госпитальной и постгоспитальной терапии, а также на отдаленных результатах лечения.

Конфликт интересов. Научный грант на выполнение исследования предоставлен компанией «Пфайзер», что не отразилось на результатах и собственном мнении авторов.

Disclosures. Research grant for the study is provided by Pfizer company, which did not affect the results and own opinion of the authors.

References / Литература

1. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
2. Demographic Yearbook of Russia 2015. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2015. (In Russ.) [Демографический ежегодник России 2015. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2015].
3. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
4. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
5. Saposnik G., Fonarow G.C., Pan W., et al. Guideline-Directed Low-Density Lipoprotein Management in High-Risk Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.
6. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43.
7. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
8. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-27.
9. Howard G., Banach M., Cushman M., et al. Is Blood Pressure Control for Stroke Prevention the Correct Goal? *Stroke*. 2015;46(6):1595-600.
10. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22].
11. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):247-52].
12. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Assessment of quality of care in the registers of acute stroke. Foreign experience, Russia's prospects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):81-6. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Оценка качества терапии в регистрах острого нарушения мозгового кровообращения. Зарубежный опыт, перспективы России. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):81-6].
13. Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to the territorial and population registers 2009-2012. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im S.S. Korsakova*. 2014;6(6):63-9. (In Russ.) [Клочихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;6(6):63-9].
14. Saldina I.Y., Klochikhina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V. Epidemiology of stroke in Irkutsk according to the territorial and population register. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im S.S. Korsakova*. 2015;115(9-2):15-9. (In Russ.) [Салдина И.Ю., Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в Иркутске по данным территориально-популяционного регистра. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(9-2):15-9].
15. Bidenko M.A., Shprakh V.V., Martynenko E.A. The structure, outcomes and risk factors of cerebral stroke according to the hospital register in Irkutsk. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2008;4:61-4. (In Russ.) [Биденко М.А., Шпрах В.В., Мартыненко Е.А. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов по данным госпитального регистра в г. Иркутске. Сибирский Медицинский Журнал. 2008;4:61-4].
16. Spirin N.N., Korneeva N.N. The data of hospital stroke in Kostroma. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2012;4:123-8. (In Russ.) [Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального инсульта в Костроме. Фундаментальные Исследования. 2012;4:123-8].
17. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. The registers in cardiology. The basic rules of conduct and a real opportunity. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9].
18. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the lis-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):18-24].
19. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):51-5. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Основные факторы, влияющие на отдаленные исходы заболевания у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: результаты исследования ЛИС-2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):51-5].
20. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Analysis of anamnestic factors and their role in determining the nearest (hospital) prognosis in patients after stroke or transient ischemic attack. register LIS-2 results. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2015;122(6):14-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский Кардиологический Журнал. 2015;122(6):14-9].

About the Authors:

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of State Research Center for Preventive Medicine

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Michail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander E. Mitichkin – MD, PhD, Professor, Medical Director, Moscow City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev (№36)

Roman V. Viskov – MD, PhD, Deputy Medical Director, Moscow City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev (№36)

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГНИЦПМ

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ГНИЦПМ

Митичкин Александр Евгеньевич – д.м.н., профессор, главный врач ГКБ им. Ф.И. Иноземцева

Висков Роман Владимирович – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части ГКБ им. Ф.И. Иноземцева

Lyudmila V. Stakhovskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University
Nikolay A. Shamalov – MD, PhD, Professor, Chair of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University
Grigory P. Arutyunov – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Physiotherapy and Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University
Inga V. Kokareva – MD, Medical Director, Moscow City Outpatient Clinic №64
Natella E. Parsadanyan – MD, Deputy Medical Director, Moscow City Outpatient Clinic №64
Margarita I. Chernyshova – MD, Cardiologist, Moscow City Outpatient Clinic №64
Alexander V. Zagrebelnyy – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
Nadezhda A. Dmitrieva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
Anna V. Akimova – MD, Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
Galina I. Nikitina – MD, Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev (№36)
Olga V. Lerman – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
Victoria P. Voronina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
Ekaterina N. Belova – Programmer, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine
Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine
Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Шамалов Николай Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Арутюнов Григорий Павлович – д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ПФ, РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Кокарева Инга Викторовна – главный врач Городской поликлиники № 64
Парсаданян Нателла Эдуардовна – зам. главного врача по медицинской части Городской поликлиники № 64
Чернышова Маргарита Ивановна – врач-кардиолог Городской поликлиники № 64.
Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ
Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ
Акимова Анна Владимировна – н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ
Никитина Галина Игоревна – врач отделения анестезиологии и реанимации ГКБ им. Ф.И. Иноземцева
Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ
Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ
Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ
Кудряшов Егор Викторович – программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР»

Сергей Юрьевич Марцевич*, Наталья Петровна Кутишенко,
Александр Дмитриевич Деев, от имени участников исследования «КВАЗАР»

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

Цель. Продемонстрировать влияние добавления никорандила к стандартной терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) на показатели качества жизни (КЖ).

Материал и методы. В двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами включено 120 больных с верифицированной ИБС (стабильная стенокардия). Все больные на протяжении исследования получали метопролола тартрат в дозе 100 мг/сут. Больным основной группы к лечению добавляли никорандил в дозе 10 мг 2 р/сут, через 2 нед дозу увеличивали до 20 мг 2 р/сут. Больным контрольной группы к лечению добавляли плацебо. Продолжительность исследования составила 6 нед. КЖ оценивалось с помощью Сиэтлского опросника (SAQ) и Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ) исходно и в конце исследования.

Результаты. В основной группе отмечено значимое уменьшение количества приступов стенокардии по сравнению с исходным [с 3,0 (2,0; 5,0) до 1,2 (0,7; 2,0); $p < 0,01$] и с группой плацебо [2,0 (1,0; 3,0); $p = 0,02$]. В основной группе к концу исследования отмечалась четкая положительная динамика, отражающая КЖ и функциональные возможности пациента с ИБС. Она выражалась в значимом увеличении показателей по всем пяти шкалам опросника SAQ в сравнении с исходными данными. В контрольной группе существенная положительная динамика была отмечена только в отношении трех шкал: ограничения физических нагрузок, частоты приступов стенокардии и отношения пациента к болезни. Данные ВАШ выявили значимое увеличение интегрального показателя у пациентов основной группы (с $65,0 \pm 14,5$ до $69,3 \pm 15,1$; $p = 0,07$), который в конце исследования был значимо выше показателя контрольной группы ($64,6 \pm 15,1$; $p = 0,02$).

Заключение. Добавление никорандила к стандартной терапии больных ИБС (стабильная стенокардия) продемонстрировало улучшение показателей КЖ, оцениваемых с помощью опросника SAQ и ВАШ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, никорандил, антиангинальный эффект, качество жизни.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., от имени участников исследования «КВАЗАР». Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР». *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):654-660. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660>

The Assessment of Nicorandil Effect on the Quality of Life in Patients with Stable Angina in the "KVAZAR" Study

Sergey Yu. Martsevich*, Natalia P. Kutishenko, Alexander D. Deev, on Behalf of the Participants of the "KVAZAR" Study
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To assess the effect of nicorandil added to the standard therapy of patients with stable ischemic heart disease (IHD) on the quality of life (QoL).

Material and methods. Patients with verified IHD (stable angina; $n = 120$) were included into double-blind, placebo-controlled, parallel group study. All patients in the study received metoprolol tartrate (100 mg daily). Nicorandil was added (10 mg BID, and then after 2 weeks - 20 mg BID) to the treatment of patients of the main group. Placebo was added to treatment of patients in the control group. The study duration was 6 weeks. QoL was assessed by the Seattle questionnaire (SAQ) and visual analogue scale (VAS) at baseline and at the end of the study.

Results. A significant decrease in the number of angina attacks was found in the nicorandil group compared to baseline [from 3.0 (2.0, 5.0) to 1.2 (0.7, 2.0); $p < 0.01$] and compared to the placebo group [2.0 (1.0, 3.0); $p = 0.02$]. The positive dynamics of QoL and functionality of patients with IHD was observed in the nicorandil group at the end of the study. It was demonstrated by significant improvement in all SAQ scales compared to baseline. Positive dynamics in the control group was found only in three scales (limitation of physical activity, frequency of angina attacks and patient attitude to the disease). VAS data revealed a significant increase in the integral index in patients of the main group (from 65.0 ± 14.5 to 69.3 ± 15.1 ; $p = 0.07$), that was significantly higher than this in control group (64.6 ± 15.1 ; $p = 0.02$) at the end of the study.

Conclusion. Nicorandil addition to the standard therapy of patients with IHD (stable angina) demonstrated improvement in the QoL, assessed by SAQ questionnaire and VAS.

Keywords: ischemic heart disease, stable angina, nicorandil, antianginal effect, quality of life.

For citation: Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D., on Behalf of the Participants of the "KVAZAR" Study. The Assessment of Nicorandil Effect on the Quality of Life in Patients with Stable Angina in the "KVAZAR" Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):654-660. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660

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

Received / Поступила: 20.12.2016

Accepted / Принята в печать: 20.12.2016

Несмотря на большие усилия, направленные на профилактику и лечение ишемической болезни сердца (ИБС), данное заболевание во многих странах мира стойко занимает первое место среди других причин сердечно-сосудистой смертности [1]. Современной стратегией лечения больного со стабильно протекающей ИБС является, во-первых, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти, во-вторых, улучшение качества жизни (КЖ), в том числе уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии [2,3].

В настоящее время в лечении стабильной ИБС довольно широко используются различные процедуры по реваскуляризации миокарда. Тем не менее, терапевтические методы ведения пациентов со стабильной ИБС по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости в отношении влияния на отдаленный прогноз [4,5]. Для устранения симптомов заболевания применяются антиангинальные препараты 1-й и 2-й линии, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели, что проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений, вазодилатацией или сочетанием этих эффектов. Одним из таких препаратов является никорандил, который ранее зарекомендовал себя не только как антиангинальный препарат, но также как препарат, способный положительно влиять на прогноз ИБС [6-8]. Никорандил вошел в рекомендации по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов (2006), его позиции не изменились и в обновленных рекомендациях (2013). Предлагается использование никорандила (в качестве одной из альтернатив) при непереносимости бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция или их низкой эффективности (класс IIa, уровень B), а также при микроваскулярной стенокардии (класс IIb, уровень B) [2,9,10].

Несмотря на широкое применение никорандила в Японии, Франции, Великобритании, Германии, Италии и ряде других зарубежных стран, этот препарат в России зарегистрирован только в 2009 г. В связи с этим опыт применения его на российском рынке небольшой, а крупных клинических испытаний с оценкой отдаленных исходов у больных со стабильной стенокардией в нашей стране не проводилось. Не менее важно, что никорандил в России производится по оригинальной технологии отечественной компанией ПИК-ФАРМА, и в настоящее время аналогов на фармацевтическом рынке у него нет.

Целью многоцентрового российского исследования КВАЗАР было продемонстрировать влияние добавления никорандила к стандартной терапии больных стабильной ИБС на клинические проявления болезни, а также на переносимость проводимой терапии. Одним из направлений данного исследования стало изучение

влияния никорандила на показатели качества жизни (КЖ) пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Дизайн: двойное-слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование, проводимое в параллельных группах. Протокол исследования был одобрен Центральным этическим комитетом Минздрава РФ и локальными этическими комитетами всех участвовавших в исследовании центров, каждый пациент давал информированное согласие в письменной форме.

Для участия в исследовании были отобраны пациенты с верифицированным диагнозом ИБС и стабильной стенокардией II и III функционального класса (в соответствии с Канадской классификацией кардиологов). Наличие ИБС было доказано, по крайней мере, одним из следующих признаков: перенесенным ранее инфарктом миокарда (более 3 мес от начала исследования); данными коронароангиографии, выявившей стеноз не менее 50% по крайней мере в 1 основной коронарной артерии; проведенным ранее чрескожным коронарным вмешательством (не менее, чем за 6 мес перед началом исследования); проведенной операцией аорто-коронарного шунтирования (не менее, чем за 3 мес перед началом исследования); положительными результатами сцинтиграфии, демонстрирующими индуцированную нагрузкой обратимую ишемию миокарда (развитие транзиторного перфузионного дефекта); положительными результатами стресс-эхокардиографии, демонстрировавшими нарушение движения стенок миокарда при отсутствии нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке.

В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или инсультом; тяжелой сердечной недостаточностью; гемодинамически значимыми пороками сердца; с известными данными о стенозе основного ствола левой коронарной артерии более чем на 50%; с электронным стимулятором сердца или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором; больных, которым были запланированы процедуры коронарного стентирования или операции аорто-коронарного шунтирования на период проведения исследования; больных с любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями; больных, имевшие противопоказания к применению никорандила и бета-адреноблокаторов. Также пациенты не должны были иметь никаких противопоказаний к проведению проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле (ПДФН).

Схема исследования представлена на рис. 1. Более подробно дизайн и протокол исследования представ-

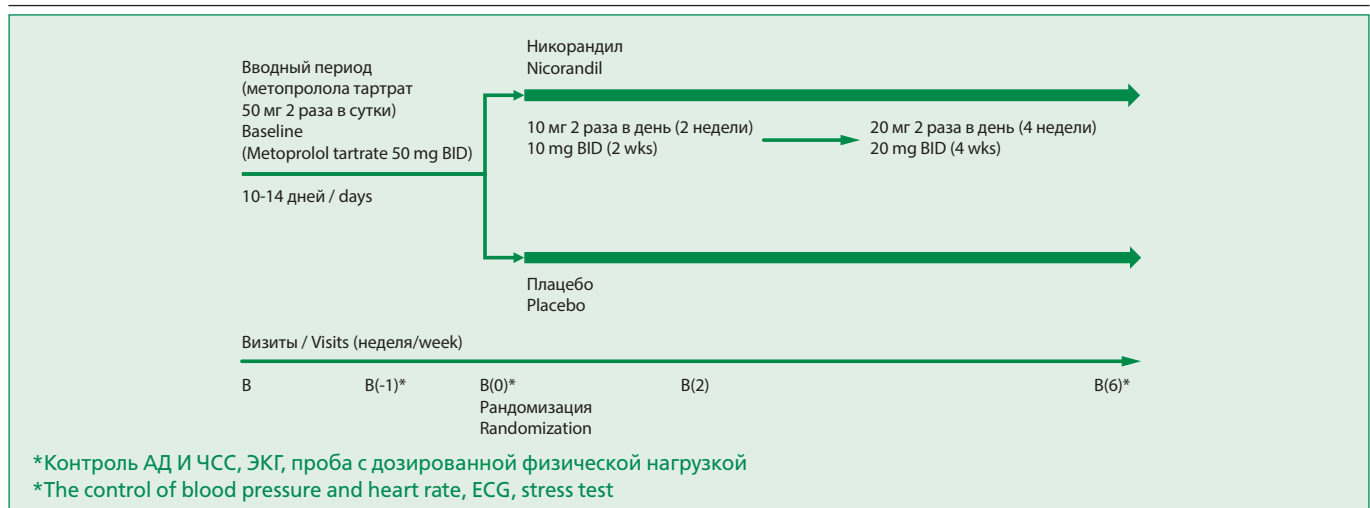


Рисунок 1. Схема исследования

Рисунок 1. Схема исследования

лены в предыдущей публикации [11]. Исследование состояло из двух частей: контрольного периода (10-14 дней) и периода лечения (6 нед). Во время контрольного периода пациенты принимали метопролола тартрат 50 мг 2 р/сут, заполняли дневники регистрации приступов стенокардии и дополнительного приема нитроглицерина (НТГ), все другие антиангинальные препараты отменялись. Во время контрольного периода выполнялись ПДФН на тредмиле. Если ПДФН были воспроизводимы (общая продолжительность обеих проб различалась не более, чем на 1 мин или 20%), проводилась рандомизация пациентов либо в основную группу (прием никорандила по 10 мг 2 р/сут первые две нед с последующим обязательным увеличением дозы препарата до 20 мг 2 р/сут), либо в контрольную группу (прием плацебо 2 р/сут). Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, отвечающему за рандомизацию, пациенты были распределены в группы в соотношении 1:1. Во время всего периода лечения пациенты продолжали принимать метопролола тартрат 50 мг 2 р/сут и вести дневники, в которых отмечали приступы стенокардии и дополнительный прием НТГ. В конце периода лечения для оценки эффективности терапии выполнялась заключительная ПДФН на тредмиле.

На каждом визите проверялось клиническое состояние пациентов, анализировалась информация, отраженная в дневниках (кратность приступов стенокардии и дополнительного приема НТГ в нед), оценивались нежелательные явления, а также проводился контроль приверженности пациентов назначенному лечению. В день рандомизации и при завершении исследования оценивалось КЖ с использованием специальных опросников. Для оценки тяжести стенокардии использовали Сиэтлский опросник стенокардии – Seattle Angina Questionnaire (SAQ), который включает 5 шкал, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС:

шкала ограничений физических нагрузок PL (Physical limitation), шкала стабильности приступов AS (Angina stability), шкала частоты приступов AF (Angina frequency), шкала удовлетворенность лечением TS (Treatment satisfaction); шкала отношения к болезни DP (Disease perception) [12].

Шкале ограничений физических нагрузок (PL) соответствуют первые 9 вопросов опросника, шкале стабильности приступов (AS) соответствует 10-й вопрос, шкале частоты приступов (AF) соответствуют 11-й и 12-й вопросы, шкале удовлетворенности лечением (TS) соответствуют 13-16-й вопросы, и шкале отношения к болезни (DP) соответствуют 17-19-й вопросы опросника. Каждая шкала включает диапазон от 0 до 100 баллов, при этом более высокие оценки свидетельствуют о лучшем функциональном состоянии. Опросник заполнялся самостоятельно пациентом, который отмечал соответствующие его состоянию ответы напротив каждого вопроса в таблице.

Также всем пациентам предлагалось оценить свое состояние здоровья по т.н. визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Эта шкала отражает индивидуальную количественную оценку КЖ пациента, связанного с его здоровьем в баллах от 0 до 100, где 0 баллов означает самое плохое, а 100 – самое хорошее состояние здоровья на момент заполнения опросника.

Статистическая обработка результатов

Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System) и программного продукта STATISTICA 7 компании StatSoft. Использованы стандартные методы описательной статистики (при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и ошибки или стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей). Для

сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было отобрано и включено 120 пациентов: 88 мужчин и 32 женщины в возрасте от 32 до 82 лет и давностью заболевания ИБС от 1 до 34 лет. После рандомизации в группу лечения препаратом никорандил были распределены 61 человек (43 мужчины и 18 женщин), а в группу плацебо – 59 (45 мужчин и 14 женщин). Группы пациентов, получавшие никорандил или плацебо, по своим основным демографическим и клиническим показателям были сопоставимы. Эти данные представлены в табл. 1.

Частота приступов стенокардии у пациентов, принимавших никорандил, значимо снизилась во время визитов В2 и В6, а в группе плацебо – только во время визита В6 (табл. 2). Кратность приема НТГ уменьшилась

в обеих группах, но у пациентов, принимавших никорандил, степень уменьшения дополнительного приема НТГ была больше, а различие с исходным показателем оказалось статистически значимым как на визите В2, так и на визите В6 ($p < 0,001$). В группе пациентов, принимавших плацебо, статистически значимое отличие от исходных показателей отмечалось только на визите В2 ($p < 0,01$).

На визите рандомизации интегральные показатели КЖ, оцениваемые с помощью ВАШ, в обеих группах существенно не отличались. На завершающем визите (табл. 3) было выявлено возрастание показателей КЖ у пациентов основной группы, получавших никорандил ($p = 0,07$), при этом у пациентов основной группы интегральные показатели КЖ были существенно выше в сравнении с пациентами контрольной группой ($p = 0,02$).

В среднем показатель качества жизни по ВАШ увеличился на $4,32 \pm 2,33$ балла в группе пациентов, получавших никорандил, и на $1,95 \pm 2,37$ балла в группе пациентов, получавших плацебо, однако различия

Table 1. Characteristics of the studied groups
Таблица 1. Характеристики изучаемых групп (n=120)

Основные данные	Группа (n=120)		p
	Никорандил (n=61)	Плацебо (n=59)	
Возраст, лет	65,4 $\pm$ 7,1	69,9 $\pm$ 7,4	0,45
Возраст (м>55, ж>65 лет), n (%)	53 (86,9)	51 (86,4)	0,94
Курение, n (%)	10 (16,4)	16 (27,1)	0,15
Стенокардия (II /III ФК), n (%)	49 (80,3)/12 (19,7)	45 (76,3)/15 (23,7)	0,45
Наследственность, n (%)	23 (37,7)	16 (27,1)	0,27
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (11,5)	11 (18,6)	0,27
ИМ в анамнезе, n (%)	46 (91,8)	39 (66,1)	0,26
КАГ, n (%)	32 (52,5)	45 (76,3)	0,01
ЧКВ, n (%)	16 (26,2)	20 (33,9)	0,36
АКШ, n (%)	6 (9,8)	10 (6,9)	0,25
Сцинтиграфия миокарда, n (%)	1 (1)	3 (5,1)	0,29
Стресс-ЭХОКГ, n (%)	7 (11,5)	8 (13,6)	0,73
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (73,8)	41 (69,5)	0,60
Гиперхолестеринемия, n (%)	47 (77)	48 (81,4)	0,56
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (11,5)	11 (18,6)	0,27
Заболевания ЖКТ, n (%)	26 (41,9)	30 (50,8)	0,32
ХОБЛ, n (%)	6 (9,8)	9 (15,3)	0,37
Вес, кг	83,9 $\pm$ 12,5	84,1 $\pm$ 12,6	0,97
САД, мм рт.ст.	129,9 $\pm$ 10,0	128,4 $\pm$ 9,1	0,38
ДАД, мм рт.ст.	80,4 $\pm$ 6,9	79,5 $\pm$ 6,6	0,44
ЧСС, в мин	65,5 $\pm$ 7,2	68,0 $\pm$ 9,4	0,10
Данные представлены в виде М $\pm$ δ, если не указано иное			
ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда, КАГ – коронароангиография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЭхоКГ – эхокардиография, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Table 2. Frequency rate of angina attacks and the additional use of nitroglycerin in different periods of the study
Таблица 2. Кратность приступов стенокардии и приема НТГ в различные периоды исследования

Визит		Никорандил (n=61)	Плацебо (n=59)	p (между группами)
Кратность приступов стенокардии	B0	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	0,22
	B2	2,0 (0,5; 4,0)**	3,0 (2,0; 4,0)	0,02
	B6	1,2 (0,7; 2,0)**	2,0 (1,0; 3,0)*	0,02
Прием НТГ	B0	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	0,99
	B2	1,0 (0,0; 1,0)***	1,0 (0,0; 2,0)**	0,20
	B6	1,0 (0,0; 1,0)***	1,0 (0,0; 2,0)	0,07

Данные представлены в виде Me (25%;75%)
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с визитом B0
НТГ – препараты нитроглицерина

Table 3. Quality of life in both groups at the beginning and end of the study

Таблица 3. Показатели качества жизни в обеих группах в начале и в конце исследования

Визит	Никорандил (n=61)	Плацебо (n=59)	p
B0	65,00±14,53	62,64±17,20	0,31
B6	69,32±15,13	64,59±15,09	0,02

между группами по приросту этого показателя были статистически незначимыми ($p=0,34$).

Результаты, полученные при заполнении пациентами опросника SAQ, представлены в таблице 4.

В основной группе к концу исследования отмечалась четкая положительная динамика, отражающая повышение качества жизни и функциональные возможности пациента со стабильной ИБС, которая выражалась в статистически значимом увеличении в сравнении с исходными данными показателей по всем шкалам опросника SAQ. В контрольной группе положительная динамика была отмечена только в отношении трех шкал опросника: ограничений физических нагрузок, частоты приступов стенокардии и отношения пациента к болезни. По таким шкалам опросника, как ограничение физических нагрузок и изменение отношения пациента к болезни показатели в основной группе были значительно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$ и $p<0,05$, соответственно). В отношении шкалы удовлетворенность лечением различия между группами по этому показателю шкалы были на границе статистической значимости ($p=0,05$).

Обсуждение

Исследование «КВАЗАР» было выполнено с помощью рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо метода (плацебо полностью соответствовало по внешнему виду активному препарату), при этом результаты рандомизации продемонстриро-

вали полную сопоставимость сформированных двух групп пациентов: группы никорандила и контрольной группы. Все это дало право рассматривать полученные результаты как надежные, а выявленные в ходе исследования различия между группами отнести за счет эффекта изучаемого препарата – никорандила. В данной части исследования «КВАЗАР» были применены стандартные методы, позволяющие оценить и клиническое и антиангинальное действие препарата: регистрация приступов стенокардии и потребления НТГ, а также использованы валидизированные опросники для оценки качества жизни больного со стабильной ИБС.

Приводимые в настоящей статье данные подтверждают наличие у никорандила отчетливого антиангинального эффекта, доказанного в проводившихся ранее исследованиях [13-15]. Этот эффект проявился достоверным уменьшением количества приступов стенокардии и снижением потребности в применении НТГ – основных показателей, отражающих антиангинальное действие лекарственного препарата [16, 17].

Известно, что даже стабильно протекающая ИБС оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов, в первую очередь, из-за ограничения переносимости физической нагрузки, повторяющихся приступов стенокардии, необходимости принимать целый комплекс лекарственных препаратов [2, 3]. Устранение симптомов стенокардии, соответственно, должно улучшать качество жизни, в связи с этим количественная оценка влияния основного заболевания на качество жизни с точки зрения самого пациента остается достаточно актуальной. В данном исследовании качество жизни оценивалось с помощью специализированного опросника SAQ, который используется в этих целях более 20-ти лет, а также с помощью ВАШ, которая в силу своей простоты и наглядности применяется достаточно широко и позволяет количественно оценить качество жизни пациента, связанное со здоровьем [12].

В данном исследовании на фоне приема никорандила отмечено не только улучшение контроля за приступами стенокардии и стабильностью заболевания, но

Table 4. Scale of SAQ questionnaire in both groups at the beginning and end of the study
Таблица 4. Показатели шкал опросника SAQ в обеих группах в начале и в конце исследования

Шкала	Визит	Никорандил (n=61)	Плацебо (n=59)	P (между группами)
PL	B0	63,87±1,00	58,84±1,02	p<0,001
	B6	69,54±1,07***	63,45±1,07**	p<0,001
AS	B0	49,26±2,64	48,99±2,68	p=0,95
	B6	61,76±2,82**	55,36±2,82	p=0,11
AF	B0	54,91±1,45	52,41±1,47	p=0,22
	B6	64,01±1,55***	62,23±1,55***	p=0,42
TS	B0	72,67±1,29	72,89±1,31	p=0,90
	B6	79,43±1,38***	75,60±1,38	p=0,05
DP	B0	65,53±1,52	62,78±1,54	p=0,21
	B6	73,26±1,62***	68,39±1,63*	p<0,05

Данные представлены в виде M±m
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 в сравнении с исходными данными внутри группы

также возрастание показателей, оцениваемых по шкале ограничения физической активности. Важным компонентом оценки терапии в основной группе стало улучшение показателей, отражающих психологический компонент болезни, оцениваемый с помощью шкал удовлетворенности лечением и отношением пациента к болезни. Заслуживает внимания и тот факт, что сходная динамика результатов оценки качества жизни пациентов со стабильной стенокардией отмечена и в других отечественных исследованиях, в которых изучался никорандил [18,19]. Это делает заключение о положительном влиянии никорандила на качество жизни пациентов в данном исследовании более аргументированным.

Заключение

Таким образом, исследование «КВАЗАР» еще раз продемонстрировало наличие у никорандила отчетливо-

го антиангинального эффекта. Добавляемый к стандартной терапии больных стабильной ИБС, этот препарат может существенно повысить эффективность терапии, которая отражается не только в уменьшении кратности приступов стенокардии и дополнительного приема НТГ, но также в статистически значимом изменении показателей, характеризующих улучшение качества жизни этих пациентов.

Конфликт интересов: Грант на проведение исследования выделен компанией ПИК-ФАРМА, однако это не отразилось на собственном мнении авторов при подготовке материалов исследования «КВАЗАР» для публикации.

Disclosures. Grant for the study provided by PIK-FARMA company, but it did not affect own opinions of the authors in the preparation of materials of "KVAZAR" study for publication.

Список участников исследования «КВАЗАР»

Оганов Р.Г., научный руководитель (Москва), Беленков Ю.Н., научный руководитель (Москва), Карпов Ю.А., научный руководитель (Москва), Марцевич С.Ю., научный координатор (Москва).
Жуковский, МО (Поздняков Ю.М., Белоносова С.В., Уринский А.М.);
Люберцы, МО (Гинзбург М.Л.);
Москва (Марцевич С.Ю., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Глечан А.М., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Мясников Р.П., Павлунина Т.О., Толпыгина С.Н.)
Москва (Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К., Прошлякова И.В., Червякова О.Г.)
Москва (Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В.)
Москва (Барт Б.Я., Михайлутова М.П., Рунихина Н.К.)
Москва (Глезер М.Г., Новикова М.В.)
Москва (Привалова Е.В., Данилогорская Б.А., Железных Е.А., Жукова А.В.)
Москва (Морозова Т.В., Вартанова О.А., Дурнецова О.С.)
Москва (Соболева Г.Н., Карпова И.Е.)
Санкт-Петербург (Нифонтов Е.М., Бутомо М.И., Бородзюля М.Э., Березина А.В., Черепихина А.Д., Шихалиев Д.Р.)
Самара (Дупляков Д.В., Соснова Ю.Г.)

References / Литература

1. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
2. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
3. Spertus J.A., Jones P., McDonnell M., et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation*. 2002;106(1):43-9.
4. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
5. Boden W.E. COURAGE 5 years on: the message grows stronger. *Heart*. 2012;98(24):1757-60.
6. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269-75.
7. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J*. 2006;70(10):1256-62.
8. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2012;59(1):14-21.
9. Fox K., Garcia M.A.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.
10. Archbold R.A. Comparison between National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis and management of stable angina: implications for clinical practice. *Open Hear*. 2016;3(1):e000406.
11. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Deev A.D. on behalf of the study participants KVAZAR. Comparative Assessment of Antianginal Efficacy and Safety of Nicorandil at the Background of Therapy With β -Adrenoblockers in Ischemic Heart Disease Patients With Stable Angina. *Kardiologiya*. 2016;10:30-4. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016;(10):30-4].
12. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333-41.
13. Frampton J., Buckley M.M., Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs*. 1992;44(4):625-55.
14. Witzitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9 Suppl 2:237-43.
15. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(4):1075-88.
16. Hanai Y., Mita M., Hishinuma S., Shoji M. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of β -blockers, nitrates and calcium antagonists. *Yakugaku Zasshi*. 2010;130(11):1549-63.
17. Jiang J., Li Y., Zhou Y., et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016;224:183-7.
18. Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasnikova Y.A. Assessment of the Impact of Nicorandil on the Quality of Life and Prognosis Indicators in Patients With Stable Angina. *Kardiologiya*. 2016;11:12-7. (In Russ.) [Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016;(11):12-7].
19. Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Influence of the potassium Channels activator nicorandil on the Quality of life in patients with ischemic heart disease and stable angina pectoris. *Kardiologiya*. 2016;6:26-31. (In Russ.) [Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2016;6(6):26-31].

About the Authors:

Martsevich Sergey Yurievich - MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Kutishenko Natalia Petrovna - MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Deev Alexander Dmitrievich - PhD in Mathematics and Physics, Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

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

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

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н, руководитель лаборатории биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Некомплаентное поведение у тревожных пациентов с артериальной гипертонией: фокус на немедикаментозный способ лечения как средство повышения комплаентности

Инна Анатольевна Викторова¹, Марина Викторовна Лисняк^{1*},
Надир Мигдатович Ахмеджанов², Давид Васильевич Небиеридзе²

¹ Омский государственный медицинский университет
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Анализ факторов некомплаентного поведения, оптимизация ведения пациентов с АГ и тревогой для повышения приверженности к лечению путем немедикаментозного воздействия в дополнение к медикаментозной терапии.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 209 пациентов с АГ и тревогой. Приверженность к лекарственной терапии у данной когорты пациентов оценивалась по опроснику Мориски-Грина. Тревожные расстройства диагностировались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Интенсивность субъективно переживаемого стресса оценивалась по визуальной аналоговой шкале стресса на работе и дома, качество жизни – по опроснику SF-36.

Результаты. Изучены 149 факторов и определены факторы, влияющие на приверженность к лечению у данной когорты пациентов. На основе выделенных факторов и по результатам бинарной логистической регрессии создана методика прогноза некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой. Проведена оценка изменения приверженности к лечению 104 тревожных пациентов с АГ первой группы и 105 пациентов второй группы после цикла занятий в Школе здоровья по стандартной программе и с использованием «Способа немедикаментозного воздействия». Обучение пациентов с АГ и тревогой в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» повышало уровень приверженности к лекарственной терапии АГ на $35,4 \pm 3,3\%$, по сравнению с исходными данными ($\chi^2=8,96$; $p=0,049$) с сохранением достигнутых показателей в течение 24-х месяцев наблюдения.

Заключение. Основным достоинством «Способа немедикаментозного воздействия» является то, что упражнения прогрессирующей мышечной релаксации и управляемой мысленной визуализации нормализуют показатели артериального давления АД, повышают уровень приверженности к антигипертензивному лечению с сохранением достигнутых результатов в течение 24-х месяцев наблюдения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, тревога, способ немедикаментозного воздействия, приверженность к лечению.

Для цитирования: Викторова И.А., Лисняк М.В., Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В. Некомплаентное поведение у тревожных пациентов с артериальной гипертонией: фокус на немедикаментозный способ лечения как средство повышения комплаентности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):661-668. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-661-668>

Non-Adherent Behavior in Patients with Anxiety and Hypertension: Focus on Non-Pharmacological Treatment as a Method to Increase Compliance

Inna A. Viktorova¹, Marina V. Lisnyak^{1*}, Nadir M. Akhmedzhanov², David V. Nebieridze²

¹ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

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

Aim. The analysis of non-adherent behavior factors, improvement of the management of patients with arterial hypertension (HT) and anxiety due to increase of compliance, by non-drug treatment in addition to antihypertensive drug therapy.

Material and methods. 209 patients with HT and anxiety were included into the study. Adherence to the drug therapy was assessed by Moriski Green's questionnaire. Anxiety disorders were diagnosed by the Hospital Anxiety and Depression Scale. Intensity of subjectively endured stress was estimated by the Visual Analogue Scale of stress at work and home, quality of life – by SF-36 questionnaire.

Results. 149 factors were studied and the factors influencing adherence to treatment were defined in this cohort of patients. On the basis of selected factors and results of binary logistical regression a forecasting technique for non-adherent behavior of patients with HT and anxiety was created. Changes in adherence to treatment after cycle of trainings at School of Health by the standard program ($n=104$) or after the same trainings with the special "Non-Drug Method of Influence" additionally ($n=105$) were assessed. Training of patients with HT and anxiety at School of Health with the use of "Non-Drug Method of Influence" raised a level of adherence to drug antihypertensive therapy by $35.4 \pm 3.3\%$, in comparison with initial data ($\chi^2=8.96$; $p=0.049$) with maintaining achieved results during 24 months of follow-up.

Conclusion. The basic advantage of "Non-Drug Method of Influence" is that exercises of a progressing muscular relaxation and operated mental visualization normalize blood pressure indices, raise adherence to drug antihypertensive treatment with maintaining achieved results during 24 months of follow-up.

Keywords: arterial hypertension, anxiety, drug-free method of exposure, adherence.

For citation: Viktorova I.A., Lisnyak M.V., Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V. Non-Adherent Behavior in Patients with Anxiety and Hypertension: Focus on Non-Pharmacological Treatment as a Method to Increase Compliance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):661-668. (In Russ). DOI: [10.20996/1819-6446-2016-12-6-661-668](http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-661-668)

Received / Поступила: 29.08.2016

Accepted / Принята в печать: 01.11.2016

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): lisnyak80@mail.ru

Тревога усугубляет течение многих соматических заболеваний и создает условия для политерапии по данным не только российских, но и международных исследований [1, 2]. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) тревога диагностируется в 12-46 % случаев [3-5]. Состояние тревожности нередко приводит пациентов с АГ к несоблюдению приема или отказу от медикаментозной терапии соматического заболевания. Исследования приверженности к лекарственной терапии данной категории пациентов носят общий характер [6-8]. Отсутствуют данные о степени влияния определенных факторов на приверженность, не разработана методика прогноза некомплаентного поведения у данной когорты больных.

Один из вариантов оптимизации ведения тревожных пациентов с АГ – добавление к лечению соматического заболевания немедикаментозных методов коррекции тревоги с формированием навыков саморегуляции, что позволяет повысить эффективность лечения при уменьшении количества принимаемых медикаментов [6]. Более эффективны в данном случае релаксационные методики, которые показали уменьшение проявлений тревоги при их применении в комплексном подходе к лечению некоторых соматических заболеваний [9].

К группе поведенческих методик, уменьшающих тревожность, относится прогрессирующая мышечная релаксация, разработанная Jacobson E. и управляемая мысленная визуализация, разработанная Simonthon C., Simonthon S. и Rossman M. [10]. До настоящего времени сочетание указанных методик не применялось у тревожных пациентов с АГ.

Способы, направленные на конструирование позитивных мысленных образов, описаны только у пожилых пациентов с АГ в отсутствие антигипертензивной лекарственной терапии, исключительно с использованием мысленных образов «тяжесть» и «тепло» при аутогенной тренировке [6].

На основе работ по прогрессирующей мышечной релаксации Jacobson E. и управляемой мысленной визуализации Simonthon C. с соавт. [10] разработан «Способ немедикаментозного воздействия с использованием прогрессирующей мышечной релаксации, управляемой мысленной визуализации в лечении пациентов с артериальной гипертензией», патент № 2525736 (далее «Способ немедикаментозного воздействия»). «Способ немедикаментозного воздействия» предусматривает нормализацию АД, снижение уровня тревоги посредством последовательных, специально подобранных упражнений по сокращению и расслаблению определенных мышечных групп и конструирования мысленных образов в воображении на основе метафоры «Красивое дерево» при добавлении к базисной антигипертензивной терапии. Данный

«Способ немедикаментозного воздействия» является актуальным в свете рекомендаций ВОЗ по снижению влияния факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Цель исследования: изучить факторы некомплаентного поведения, оптимизировать ведение пациентов с АГ и тревогой для повышения приверженности к лечению путем немедикаментозного воздействия в дополнение к медикаментозной терапии.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели за период с 2009 г. по 2013 г. было проведено многоцентровое открытое когортное контролируемое исследование в параллельных группах, организованное в два этапа. Первый этап проходил в дизайне «случай-контроль» с формированием когорты из 209 пациентов с АГ и тревожностью. На этом этапе произведен отбор групп факторов, оказывающих влияние на различные аспекты приверженности к лечению: социально-демографические и психологические факторы; особенности поведения пациента; проводимая терапия; состояние пациента. На основе выделенных факторов создана методика прогноза низкой приверженности к лечению пациентов с АГ и тревожностью по результатам бинарной логистической регрессии.

Второй этап включал проспективное 24-месячное наблюдение за сформированной на первом этапе когортой пациентов (рис. 1). На этом этапе проводились контрольные обследования через 2, 12, 14 и 24 мес от начала исследования для оценки динамики изменения приверженности к лечению пациентов изучаемых групп после цикла занятий в Школе здоровья по стандартной методике и с использованием «Способа немедикаментозного воздействия».

Критерии включения в исследование: 1) мужчины и женщины в возрасте от 40 до 55 лет; 2) верифицированный диагноз АГ I, II, III стадии; 3) наличие тревоги по опроснику HADS; 4) согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: 1) симптоматическая АГ при заболеваниях эндокринной системы, заболеваниях почек, патологии почечных сосудов, центральной нервной системы, другие симптоматические гипертонии; 2) избыточное употребление алкоголя; 3) пациенты с острыми заболеваниями и обострением хронических заболеваний; 4) отказ пациента от участия в исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета в 2012 г.

Согласно дизайну исследования занятия в Школе здоровья по стандартной программе в течение первых мес

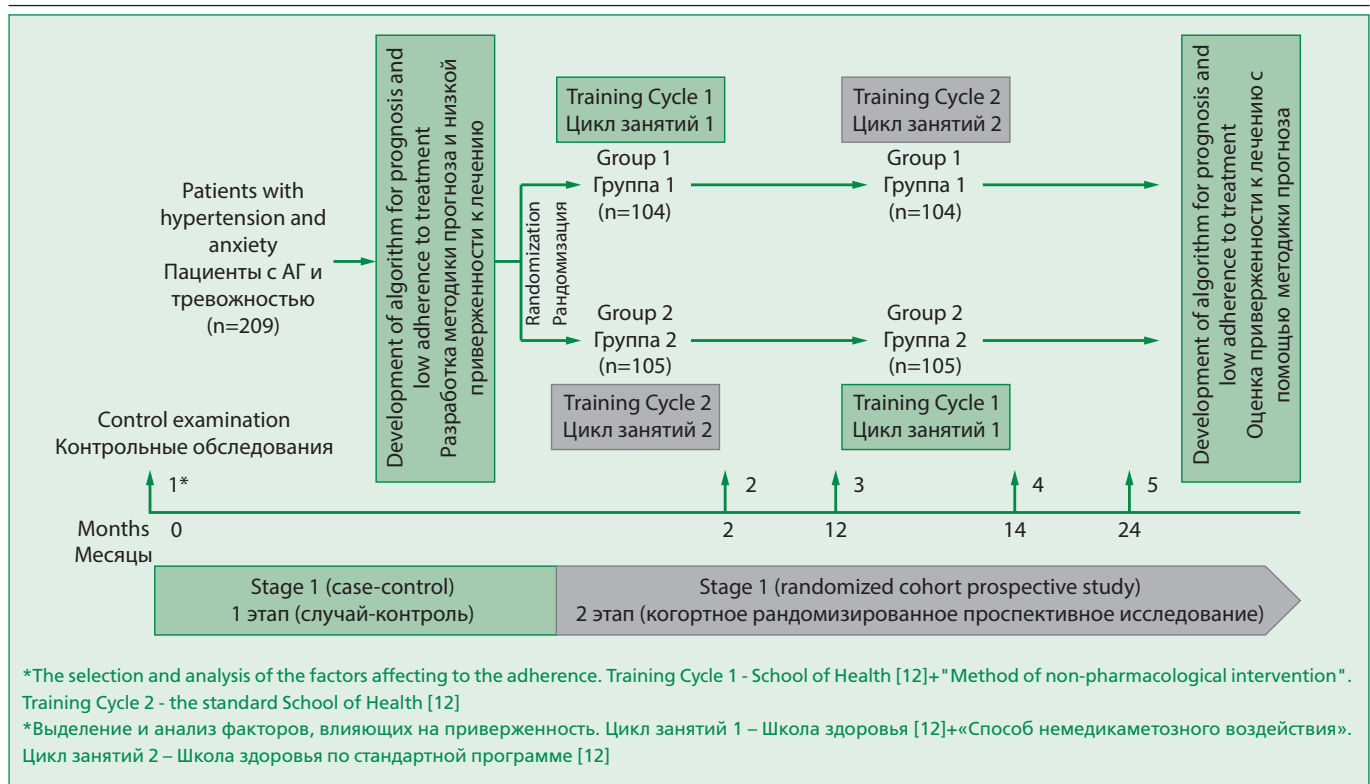


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

посетили пациенты второй группы, а с 13-го по 14-й мес от начала наблюдения пациенты первой группы. Обучение проводилось согласно информационно-методическому пособию для врачей «Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией» [12]. Занятия в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» в период первых двух мес посетили пациенты первой группы, а с 13-го по 14-й мес от начала исследования – пациенты второй группы.

После 2 мес еженедельного обучения упражнениям «Способа немедикаментозного воздействия» пациентам были даны рекомендации по выполнению данного комплекса упражнений в домашних условиях, еженедельно, в течение 6-10 мес. Режим занятий регулировался с учетом занятости пациентов. Один раз в два мес пациенты первой группы (3-12 мес исследования) и пациенты второй группы (15-24 мес исследования) по телефону или электронной почте сообщали исследователю о своем самочувствии, динамике артериального давления. Параллельно пациенты первой группы (3-12 мес исследования) и пациенты второй группы (15-24 мес исследования) курировались в амбулаторно-поликлиническом звене терапевтами, врачами общей практики: рекомендуемые визиты – 1 раз в 3 мес. Сбор информации о проводимом лечении проводился в личной беседе спустя 12 мес от начала исследования в связи с тем, что большая часть пациентов отказывается от лечения в эти сроки [11].

Всем пациентам была подобрана антигипертензивная терапия в соответствии с рекомендациями ВНОК. На первом этапе исследования проведена рандомизация «методом конвертов» на группу 1 (n=104) и группу 2 (n=105).

Приверженность к лекарственной терапии у данной когорты пациентов оценивалась по опроснику Мориски-Грина. Тревожные расстройства диагностировались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Интенсивность субъективно переживаемого стресса оценивалась по визуальной аналоговой шкале стресса на работе и дома, качество жизни – по опроснику SF-36. Суточное мониторирование АД проводилось с использованием аппарата системы «Валента» (ООО «Нео», г. Санкт-Петербург, Россия).

В процессе статистической обработки полученных данных использованы методы описательной статистики, графического анализа с использованием статистического пакета Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Так как результаты имели распределение, отличное от нормального, расчеты проводились с использованием непараметрических методов, а полученные данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (P25;P75), абсолютных значений (n) и процентной доли $\pm$ ошибки доли ($\% \pm m$). Критерий Манна-Уитни (Z) применялся для сравнения двух независимых групп, критерий Вилкоксона (z) – для сравнения двух связанных групп. В ходе сравнения ка-

Table 1. Demographic factors in the studied groups (1 control examination)

Таблица 1. Демографические факторы в исследуемых группах (1 контрольное обследование)

Демографические факторы	Группа 1 (n=104)	Группа 2 (n=105)	Критерий Манна-Уитни	
			Z	p
Мужчины, n (%)	50 (48,1)	47 (44,8)	-0,414	0,679
Женщины, n (%)	54 (51,9)	58 (55,2)		
Возраст, лет	45 (41;50)	47 (43;51)	-1,848	0,065

Данные представлены в виде Me (25%;75%), если не указано иное

тегориальных переменных для оценки статистической значимости различий между группами применялся критерий χ^2 . Связь признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа Спирмена. Анализ связей между несколькими переменными осуществлялся с помощью одновариантного и бинарного логистического регрессионного анализа. С помощью уравнения регрессии создана методика прогноза некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Более 50% респондентов в обеих группах составляли женщины. Демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

В начале исследования лишь 1/5 часть пациентов обеих групп были привержены к лекарственной терапии АГ, данный показатель ниже на 9-17%, чем у пациентов без коморбидной тревоги [6,7].

На первом этапе изучены 149 факторов и определены факторы, влияющие на приверженность к лечению у данной когорты пациентов, сгруппированные в три блока.

1) Социально-демографические и психологические факторы: семейное положение; уровень тревоги/депрессии, субъективное отношение к стрессу; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье [1,6].

2) Второй блок факторов (особенности поведения пациентов) включал особенности поведения пациентов в аспекте модифицируемых факторов риска: досаливание пищи, статус курения, двигательная активность [1].

3) В третий блок (состояние пациентов и проводимая терапия) входили: выраженность симптомов АГ, наличие сопутствующей патологии, показатели артериального давления (АД) при суточном мониторинге артериального давления (СМАД); наличие в прошлом факта отказа от терапии [1,6].

У пациентов с АГ и тревогой при проведении корреляционного анализа Спирмена выявлены статистически значимые отрицательные связи между показателями приверженности лекарственной терапии и рядом факторов. Большая часть изученных факторов непосредственно связаны между собой, что накладывает ограничения на использование этих факторов в дальнейшем анализе для создания методики прогноза некомплаентного поведения.

Выделены четыре фактора, взаимные корреляционные связи между которыми не были статистически значимыми. Рассчитаны коэффициенты регрессии (степень вклада каждого фактора в модель).

В табл. 2 представлены параметры уравнения бинарной логистической регрессии и их оценки.

Наибольшую роль в формировании некомплаентного поведения пациентов играл такой предиктор, как

Table 2. Value of contingency criteria and the relative risk of noncompliance behavior by the results of univariate logistic regression

Таблица 2. Значение критерия сопряженности и относительный риск некомплаентного поведения по результатам одновариантной логистической регрессии

Фактор	Коэффициенты регрессии (β)	Статистика Вальда	Уровень значимости
Константа (β_0)	1,79	–	–
Отсутствие супруга (X_3)	2,46	14,85	0,000
Досаливание пищи	0,91	1,38	0,924
Низкая двигательная активность	0,76	2,65	0,563
Курение (X_4)	2,34	5,87	0,042
Сохраняющиеся жалобы на фоне терапии АГ (X_2)	4,73	17,31	0,023
Факт отказа от рекомендованной лекарственной терапии АГ в анамнезе (X_1)	8,91	21,43	0,000

АГ – артериальная гипертензия

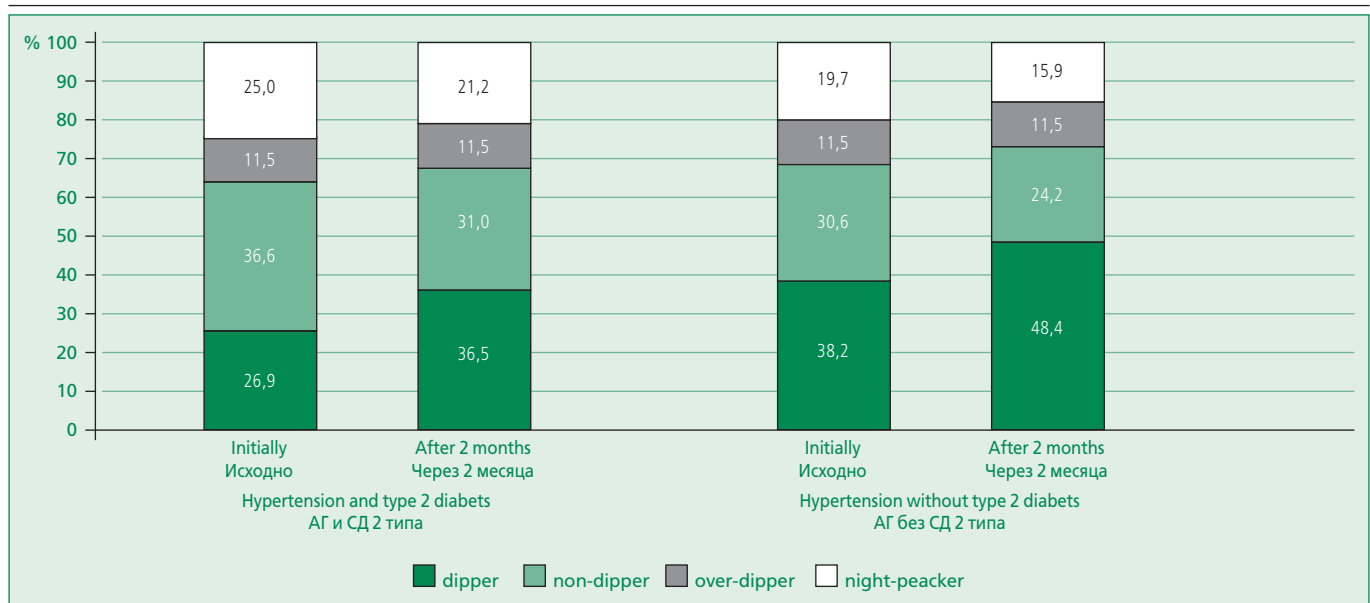


Figure 2. Daily profiles of blood pressure at baseline and after two months of using "Method of non-pharmacological intervention" in patients with type 2 diabetes without it

Рисунок 2. Суточные профили артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без такового изначально и через два мес использования «Способа немедикаментозного воздействия»

факт отказа от рекомендованной лекарственной терапии АГ в анамнезе. Риск некомплаентного поведения оказался в 2,34 раза выше, чем при отсутствии этого фактора. Вероятность некомплаентного поведения у тревожных пациентов с АГ при отсутствии жалоб на фоне проводимой терапии была в 2,29 раза ниже, чем у пациентов с сохраняющимися жалобами на фоне медикаментозного лечения АГ. Курение, в свою очередь, почти в два раза увеличивало риск некомплаентного поведения по сравнению с некурящими пациентами. Наименьшее значение в прогнозе некомплаентного поведения имел фактор-предиктор – отсутствие супруга ($p=0,043$).

На основе выделенных факторов создана методика прогноза некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой по результатам бинарной логистической регрессии. Уравнение логистической регрессии (1) имеет следующий вид:

$$Y = \frac{\exp(-1,79 + 2,34 \cdot X_1 + 2,29 \cdot X_2 + 2,06 \cdot X_3 + 1,92 \cdot X_4)}{1 + \exp(-1,79 + 2,34 \cdot X_1 + 2,29 \cdot X_2 + 2,06 \cdot X_3 + 1,92 \cdot X_4)};$$

(1), где

Y – вероятность некомплаентного поведения в доле от 1

X_1, X_2, X_3, X_4 – (предикторы) факторы, влияющие на некомплаентное поведение

β – свободный член (коэффициент регрессии; из табл. 2)

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ – коэффициенты регрессии для предикторов X_1, X_2, X_3, X_4 (из табл. 2)

$\exp$ – степенная функция, число e – основание натурального логарифма, приблизительно равно 2,72.

Коморбидная соматическая патология наблюдалась у $36,4 \pm 3,3\%$ ($n=76$) участников исследования. Большая часть пациентов с коморбидной соматической патологией имели СД 2 типа ($68,4 \pm 5,3\%$). У пациентов с СД 2 типа в отличие от пациентов без такового выявлены более выраженные нарушения суточного профиля АД при СМАД (рис. 2). Различия между группами оказались статистически значимыми ($\chi^2=2,093$; $p=0,043$).

По окончании цикла занятий в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» у пациентов повысился уровень приверженности к антигипертензивной терапии на $35,4 \pm 3,3\%$, а после посещения тревожными пациентами с АГ цикла занятий в Школе здоровья по стандартной программе показатели комплаентности возросли всего на $13,4 \pm 2,4\%$. Через 12 мес от начала наблюдения после цикла занятий в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» приверженными к лекарственной терапии АГ оставались $64,6 \pm 3,3\%$ пациентов в сравнении с $46,9 \pm 3,5\%$ пациентов после занятий по стандартной методике.

После цикла занятий в школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» выявлено снижение уровня субъективно переживаемого стресса на работе на 45% и нивелирована клинически выраженная тревога (табл. 3), с сохранением достигнутых результатов в первой группе до конца исследования, а во второй группе – до 12 мес наблюдения.

После получения статистически значимой положительной динамики комплаентности, снижения пока-

Table 3. Changes in the subjective attitude to stress at work, and clinically significant anxiety in patients with hypertension and anxiety disorders during the 24-month follow-up

Таблица 3. Динамика субъективного отношения к стрессу на работе и клинически выраженной тревоги у пациентов с АГ и тревожными расстройствами в 24-месячном наблюдении

Контрольное обследование	Субъективное отношение к стрессу на работе			Клинически выраженная тревога		
	Группа 1 (n=104)	Группа 2 (n=105)	Критерий Манна-Уитни Z; p	Группа 1 (n=104)	Группа 2 (n=105)	Критерий Манна-Уитни Z; p
1 (0 мес), n	76	77	0,219; 0,746	76	76	0,286; 0,732
2 (2 мес), n	29	59	8,913; 0,000	0	38	9,531; 0,002
3 (12 мес), n	21	62	8,734; 0,000	0	42	7,392; 0,003
4 (14 мес), n	17	15	0,903; 0,089	0	0	
5 (24 мес), n	15	14	0,841; 0,108	0	0	

зателей субъективно переживаемого стресса и тревоги оценивались изменения показателей АД при СМАД у данной когорты пациентов.

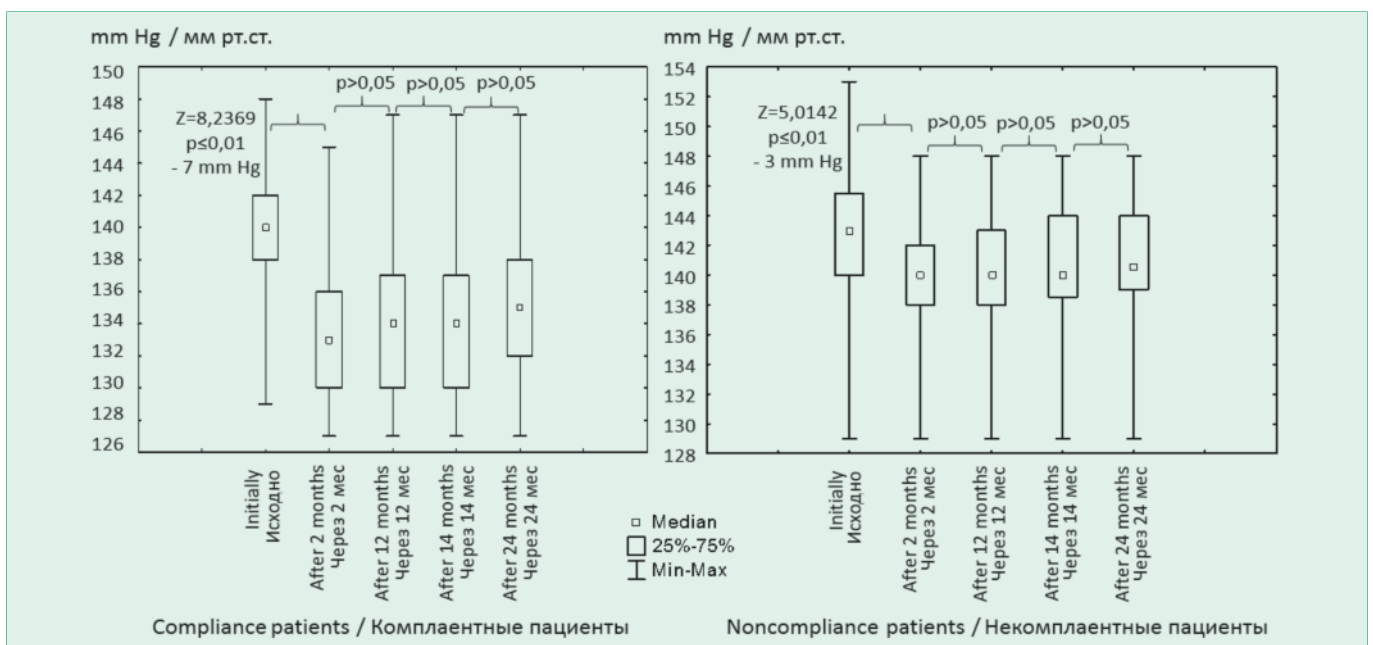
К концу проведения курса занятий в Школе здоровья с применением «Способа немедикаментозного воздействия» у пациентов наблюдалось снижение среднесуточных показателей АД.

Оптимизация ведения пациентов с АГ и тревожными расстройствами после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» у комплаентных пациентов обеих групп характеризовалась снижением среднесуточного САД на 7 мм рт.ст. ($Z=8,2369$; $p<0,01$) в первой группе (рис. 3), на 6 мм рт.ст. ($Z=8,4976$; $p<0,01$) – во второй группе (рис. 4). У некомплаентных пациентов

обеих групп данный показатель снизился на 3 мм рт.ст., соответственно (рис. 3 и 4). Достигнутые результаты сохранялись до 24 мес в первой группе и до конца исследования – во второй группе (12 мес).

Показатели среднесуточного ДАД у комплаентных пациентов обеих групп после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» также снизились на 5 мм рт.ст. ($Z=8,5072$; $p<0,01$) и на 4 мм рт.ст., соответственно ($Z=7,9364$; $p\leq 0,01$). У некомплаентных пациентов обеих групп не наблюдалось статистически значимого снижения среднесуточного ДАД.

Пациенты с СД 2 типа, выделенные на первом этапе исследования из пациентов с коморбидной соматической патологией, характеризовались более выра-



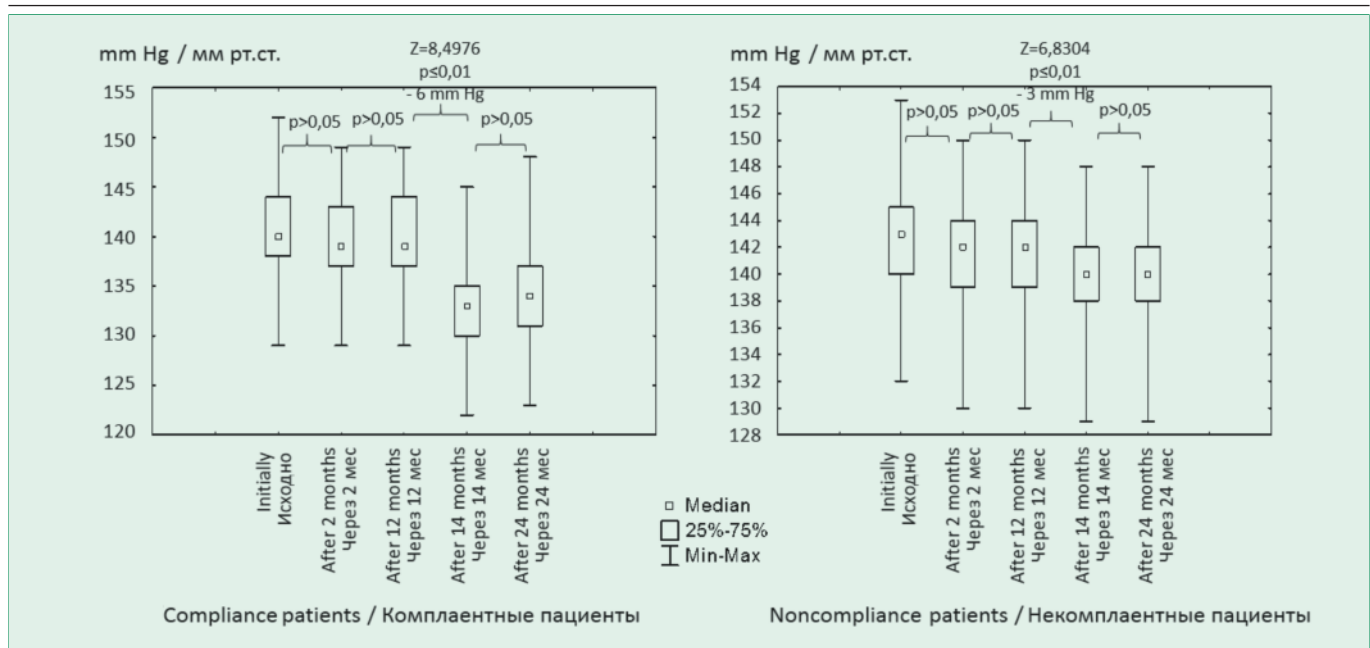


Figure 4. Changes in the average daily systolic blood pressure in patients of group 2
Рисунок 4. Динамика показателей среднесуточного САД у пациентов группы 2

женными нарушениями суточного профиля АД, что, вероятно, связано с сочетанием влияния двух взаимно отягощающих общий сердечно-сосудистый риск таких факторов, как АГ и СД [13]. После цикла занятий в школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» как у пациентов с коморбидным СД 2 типа, так и у пациентов без СД 2 типа наблюдалось снижение количества нарушений суточного профиля АД (рис. 2), различия между группами статистически значимы ($\chi^2=2,164$; $p=0,047$).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило, что существуют факторы, снижающие приверженность к лечению пациентов с АГ и тревогой. Нами установлены факторы, в наибольшей степени влияющие на приверженность к лечению пациентов с АГ и тревогой независимо от наличия коморбидной соматической патологии. Факторы, отражающие течение заболевания, включают факт отказа от рекомендованной лекарственной терапии АГ в анамнезе ($r=-0,519$, $p<0,05$; $r=-0,523$, $p<0,05$) и сохраняющиеся жалобы на фоне антигипертензивного лечения ($r=-0,431$, $p<0,05$; $r=-0,363$, $p<0,05$). К факторам, отражающим особенности поведения, относятся курение ($r=-0,478$, $p<0,05$; $r=-0,473$, $p<0,05$); социально-демографические – отсутствие супруга ($r=-0,493$, $p<0,05$; $r=-0,506$, $p<0,05$). На основе этих факторов создана методика прогноза некомплаентного поведения.

При помощи уравнения (1) рассчитана вероятность некомплаентного поведения. Технологию расчета демонстрирует следующий пример:

Пациент имеет следующие значения переменных: $X_1 = 1$, $X_2 = 1$, $X_3 = 1$, $X_4 = 1$, т.е. имеет место факт отказа от лекарственной терапии АГ в анамнезе, сохраняющиеся жалобы на фоне антигипертензивного лечения, отсутствие супруга и курение.

Подставляя значения X в уравнение (1), получаем $Y=0,966$, т.е. вероятность некомплаентного поведения у пациента с такими значениями факторов – 96,6%.

Расчет некомплаентного поведения пациентов с АГ и тревогой помогает выделить респондентов, требующих повышенного внимания врача на амбулаторном этапе курации.

На втором этапе исследования нами было показано, что обучение пациентов с АГ и тревогой в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» повышало уровень приверженности к лекарственной терапии АГ на $35,4 \pm 3,3\%$ по сравнению с исходными данными этого показателя ($\chi^2=8,96$; $p=0,049$).

Через два мес применения «Способа немедикаментозного воздействия» у тревожных пациентов с АГ нивелировалась клинически выраженная тревога ($\chi^2=8,93$; $p=0,008$) и снизилось субъективное отношение к стрессу на работе на $45,0 \pm 3,4\%$ ($\chi^2=6,74$; $p=0,047$) с сохранением достигнутых показателей в течение 24-х мес наблюдения.

В то же время после обучения в Школе здоровья с использованием «Способа немедикаментозного воздействия» наблюдалось снижение среднесуточного САД на 7 мм рт.ст. у комплаентных пациентов первой группы ($Z=8,2369$; $p<0,01$) и на 6 мм рт.ст. – у респондентов второй группы ($Z=8,4976$; $p<0,01$); сред-

несуточного ДАД на 5 мм рт.ст. у комплаентных пациентов первой группы ($Z=8,5072$, $p<0,01$) и на 4 мм рт.ст. – у пациентов второй группы ($Z=7,9364$; $p\leq 0,01$); снижение количества нарушений суточного профиля артериального давления по СМАД независимо от наличия коморбидной соматической патологии с $61,8\pm 3,9\%$ до $51,6\pm 4,0\%$ у пациентов без сахарного диабета 2 типа, с $73,1\pm 6,2\%$ до $63,5\pm 6,7\%$ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Заключение

Проведенное исследование показало, что наиболее важными факторами, определяющими приверженность к медикаментозному лечению пациентов с АГ и тревожностью, являются факт отказа от антигипертензивной терапии в анамнезе, наличие жалоб на фоне проводимой терапии, отсутствие супруга и статус ку-

рения, на основе которых создана методика прогноза некомплаентного поведения.

Основным достоинством «Способа немедикаментозного воздействия» (патент № 2525736) является то, что упражнения прогрессирующей мышечной релаксации и управляемой мысленной визуализации нормализуют показатели АД, повышают уровень приверженности к антигипертензивному лечению с сохранением достигнутых результатов в течение 24-х мес наблюдения.

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. Boytsov S.A. The structure of the factors of cardiovascular risk, and the quality of their prevention efforts in the primary care setting and Russia in European countries (according to the results of research EURIKA). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;11(1):11-6. (In Russ.) [Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;11(1):11-6].
2. Wadden T.A. Predicting treatment response to relaxation therapy for essential hypertension. *J Nerv Ment Dis*. 1983;171(11):683-9.
3. Medvedev V.E., Martynov S.E., Zverev K.V. et al. Psychosomatic diseases in cardiology (typology and clinical and dynamic characteristics). *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2012; 4: 34-41. (In Russ.) [Медведев В.Э., Мартынов С.Е., Зверев К.В. и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики). *Психиатрия и Психофармакотерапия*. 2012;4:34-41].
4. Jones D.E., Carson K.A., Bleich S.N. et al. Patient trust in physicians and adoption of lifestyle behaviors to control high blood pressure. *Patient Educ Couns*. 2012;89(1):57-62.
5. Usenko A.G., Velichko N.P., Usenko G.A. et al. Characteristics of central nervous system activity in patients with complications of arterial hypertension and dependence on psychomotor status and treatment. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(2):18-25. (In Russ.) [Усенко А.Г., Величко Н.П., Усенко Г.А. и др. Показатели активности центральной нервной системы у больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса и лечения. *Клиническая Медицина*. 2013;91(2):18-25].
6. Garner J.B. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1495-501.
7. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):527-39.
8. Natarajan N., Putnam W., Van Aarsen K. et al. Adherence to antihypertensive medications among family practice patients with diabetes mellitus and hypertension. *Can Fam Physician*. 2013;59(2):93-100.
9. Irvin M.R., Shimbo D., Mann D.M. et al. Prevalence and correlates of low medication adherence in apparent treatment-resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(10):694-700.
10. Jacob R.G., Shapiro A.P., O'Hara P. et al. Relaxation therapy for hypertension: setting-specific effects. *Psychosom Med*. 1992;54(1):87-101.
11. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Available at: <http://who/publications/2003/pdf/>. Checked by December 11, 2012.
12. Chukaeva I.I., Orlova N.V., Kislyak O.A. et al. Health Schools for patients with cardiovascular diseases. Tutorial. Moscow: GOU VPO RSMU. 2011. (In Russ.) [Чукаева И.И., Орлова Н.В., Кисляк О.А. и др. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учебное пособие. Москва: ГОУ ВПО РГМУ. 2011].
13. Lloyd C.E. Screening for Depression and Other Psychological Problems in Diabetes (A Practical Guide). London: Springer-Verlag; 2013.

About the Authors:

Inna A. Viktorova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine and Outpatient Therapy, Omsk State Medical University
Marina V. Lisnyak – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine and Outpatient Therapy, Omsk State Medical University
Nadir M. Akhmedzhanov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Prevention of Metabolic Disorders, State Research Centre for Preventive Medicine
David V. Nebieridze – MD, PhD, Professor, Head of Department of Prevention of Metabolic Disorders, State Research Centre for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Викторова Инна Анатольевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии, Омский государственный медицинский университет
Лисняк Марина Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Омский государственный медицинский университет
Надир Мигдатович Ахмеджанов – к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ
Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ГНИЦ ПМ

Динамика показателей суточного ритма артериального давления под влиянием терапии амлодипином у больных артериальной гипертензией женщин с различным психоэмоциональным фоном

Виктор Робертович Вебер¹, Марина Павловна Рубанова¹,
Светлана Викторовна Жмайлова^{1*}, Прасковья Михайловна Губская¹,
Александр Иванович Виноградов²

¹ Новгородский Государственный университет им. Ярослава Мудрого
Россия 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, 41

² Городской кардиологический центр
Россия 173003, Великий Новгород, ул. Яковлева, 18

Цель. Изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на фоне эффективной антигипертензивной терапии амлодипином у женщин с артериальной гипертензией и нормальным психоэмоциональным фоном или с субклинической депрессией.

Материал и методы. 29 женщин с АГ 2 стадии разделены на 2 группы. В группе 1 (n=15; средний возраст 45,4±1,7 лет; с нормальным психоэмоциональным фоном) и группе 2 (n=14; средний возраст 46,7±1,3 лет; с субклинической депрессией) проводилось суточное мониторирование АД. Анализировалась динамика показателей: индекс времени (ИВ), индекс измерений нагрузки повышенным и пониженным систолическим (САД) и диастолическим (ДАД) артериальным давлением, отражающих нагрузку гипертензией и гипотензией на органы-мишени. Обследование больных проводилось до начала регулярной антигипертензивной терапии и через мес применения амлодипина.

Результаты. В группе 2 вариабельность АД на протяжении суток выше, чем в группе 1. На фоне терапии амлодипином в обеих группах отмечено повышение ИВ повышенным ДАД ночью (с 34,5±8,7 до 84,8±14,8; p=0,006 в группе 1 и с 38,5±10,2 до 95,3±14,7; p=0,004 в группе 2), возросла нагрузка пониженным САД днем (с 9,1±3,2 до 45,4±12,8; p=0,0039 в группе 1 и с 0,5±0,06 до 53,8±13,1; p=0,0016 в группе 2). Также увеличилась вариабельность ДАД в ночные часы (с 7,5±0,8 до 10,3±0,8; p=0,011 в группе 1 и с 8,5±0,4 до 9,7±0,8; p=0,083 в группе 2). В группе 2 через мес лечения амлодипином отмечалось нарастание выраженности субклинической депрессии по шкале депрессии HADS.

Заключение. Применение амлодипина требует регулярного контроля показателей суточного мониторирования АД и оценки динамики состояния психоэмоционального фона.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность артериального давления, нагрузка давлением, нагрузка гипотензией, нормальный психоэмоциональный фон, субклиническая депрессия.

Для цитирования: Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М., Виноградов А.И. Динамика показателей суточного ритма артериального давления под влиянием терапии амлодипином у больных артериальной гипертензией женщин с различным психоэмоциональным фоном. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):669-674. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-669-674>

Effect of Amlodipine on Circadian Rhythm of Blood Pressure in Hypertensive Female Patients with Different Psycho-Emotional Background

Viktor R. Veber¹, Marina P. Rubanova¹, Svetlana V. Zhmailova^{1*}, Praskovja M. Gubskaya¹, Alexander I. Vinogradov²

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. Sankt-Peterburgskaya ul. 41, Velikiy Novgorod, 173000 Russia

²City Cardiology Center. Ykovleva ul. 18, Velikiy Novgorod, 173000 Russia

Aim. To study the changes in indicators of 24-hours blood pressure (BP) monitoring during the antihypertensive treatment with amlodipine in hypertensive women with normal psycho-emotional status or with subclinical depression.

Material and methods. 29 women with stage 2 hypertension were divided into 2 groups. 24-hours BP monitoring was performed in Group 1 (n=15; mean age 45.4±1.7 years; with normal psycho-emotional status) and Group 2 (n=14; mean age 46.7±1.3 years; with subclinical depression) at baseline and after 1 month of amlodipine treatment. We analyzed the dynamics of the following indicators: time index (VI), load measurement index (AI) of increased and reduced systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP, reflecting the influence of hypertension and hypotension on the target organs.

Results. BP variability during the day was higher in group 2 than in group 1. Increase in load by increased DBP at night was found during amlodipine therapy in both groups: from 34.5±8.7 to 84.8±14.8 (p=0.006) in the Group 1 and from 38.5±10.2 to 95.3±14.7 (p=0.004) in the Group 2. Besides increase in load by reduced SBP during a day was also observed in both groups: from 9.1±3.2 to 45.4±12.8 (p=0.0039) in the Group 1 and from 0.5±0.06 to 53.8±13.1 (p=0.0016) in the Group 2. DBP variability at night increased from 7.5±0.8 to 10.3±0.8 (p=0.011) in the Group 1 and from 8.5±0.4 to 9.7±0.8 (p=0.083) in the Group 2. Increase in severity of subclinical depression according to HADS was demonstrated in Group 2 after one month of treatment with amlodipine.

Conclusion. The use of amlodipine requires regular control of 24-hours BP monitoring indices and assessment of mental and emotional status dynamics.

Keywords: arterial hypertension, 24-hours blood pressure monitoring, blood pressure variability, hypertension load, hypotension load, normal psycho-emotional background, subclinical depression.

For citation: Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmailova S.V., Gubskaya P.M., Vinogradov A.I. Effect of Amlodipine on Circadian Rhythm of Blood Pressure in Hypertensive Female Patients with Different Psycho-Emotional Background. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):669-674. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-669-674

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): svetlana.zhmaylova@novsu.ru

Received / Поступила: 12.09.2016

Accepted / Принята в печать: 07.11.2016

Артериальная гипертензия (АГ) является хорошо изученным и доказанным независимым сосудистым фактором риска развития расстройств мозгового кровообращения [1]. В норме уровень мозгового кровотока относительно постоянен благодаря его способности к ауторегуляции. Ауторегуляция мозгового кровотока (АМК) является одним из фундаментальных свойств мозгового кровообращения [1-3]. У лиц, страдающих стойким повышением АД, механизмы ауторегуляции становятся менее эффективными, и происходит сужение диапазона, в пределах которого сохраняется поддержание стабильного мозгового кровотока. Длительно существующая АГ и сопровождающее ее ремоделирование церебральных сосудов характеризуются снижением гемодинамического резерва мозгового кровотока [4,5]. У пациентов с длительно протекающей АГ неврологические осложнения при снижении АД могут возникать и в отсутствие гемодинамически значимых стенозов артерий, кровоснабжающих головной мозг. Это связано с развитием структурно-функциональных изменений мелких артерий и артериол головного мозга. Артериальная гипотензия у больных АГ, возникающая на фоне лечения, является достаточно распространенным состоянием, которому уделяется незаслуженно мало внимания в исследованиях режимов антигипертензивной терапии [6,7]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что избыточное снижение значений АД в ночные часы в целом увеличивает риск гипоперфузии кровотока в органах-мишенях [8].

Последние годы уделяется большое внимание изучению влияния психоэмоционального фактора на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ. В ряде исследований [9, 10] показано, что почти у половины больных АГ выявляется субклиническая депрессия. Из литературы известно, что субклиническая депрессия, несмотря на «стертые» и не всегда выраженные проявления, может оказывать влияние на клинические проявления кардиологического заболевания, в частности, ассоциироваться с тяжелым течением и высокой частотой коронарных катастроф [11, 12]. Безусловно, такое частое сочетание АГ и депрессии пред-

полагает изучение особенностей variability АД и показателей нагрузки повышенным и пониженным АД у больных АГ с нормальным психоэмоциональным фоном и с субклинической депрессией в процессе пролонгированной и эффективной антигипертензивной терапии.

Цель исследования: изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) до лечения и на фоне эффективной антигипертензивной терапии амлодипином у больных АГ женщин с нормальным психоэмоциональным фоном (ПЭФ) и с субклинической депрессией.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное исследование включено 2 группы пациенток с АГ. В группу 1 вошли 15 женщин с АГ II стадии (ESC/ESH 2013) с нормальным психоэмоциональным фоном. Группу 2 составили 14 женщин с АГ II стадии, сопоставимых по возрасту, страдающих субклинической депрессией. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Обследование больных проводилось до начала регулярной антигипертензивной терапии и через мес применения амлодипина. Доза амлодипина подбиралась индивидуально и составляла 5-10 мг/сут. В исследование включались только те больные, у которых по данным офисных измерений и данным самоконтроля был достигнут целевой уровень АД только при применении амлодипина.

Исследование психоэмоционального фона (уровня депрессии и уровня тревоги) проводилось с помощью специальных шкал:

1. Шкала HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии) была разработана Zigmond A.S. и Snaith R.P. в 1993 г., и сначала предназначалась для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: подшкала Т – «тревога» и подшкала Д – «депрессия».

В нашем исследовании при интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой подшкале (Т и Д), при этом выделялись 3 области значений:

- 0-7 баллов – норма;
- 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;
- более 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

2. Шкала депрессии Бека (DBI) – предложена А.Т. Беком в 1961 г. и до настоящего времени широко применяется в клинических исследованиях, являясь «золотым стандартом» психометрического тестирования при выявлении уровня депрессии у анкетированных. Результат при анкетировании 19 баллов и выше считается признаком субклинической депрессии, уровень выше 24 баллов указывает на наличие клинической депрессии, необходимость терапии, возможно, с применением антидепрессантов.

3. Шкала депрессии CES-D при сравнении с другими шкалами продемонстрировала наибольшую чувствительность и, в равной степени, валидность (Evans D.L. et al., 1996). Результат от 0 до 17 баллов расценивается как нормальный ПЭФ, от 18 до 26 – субклиническая депрессия, 27-30 – клиническая депрессия средней степени, 31 и выше – тяжелая депрессия.

4. Шкала самооценки депрессии Цунга используется для клинической диагностики депрессии. Оценка тяжести депрессии по ней проводится на основе самооценки пациента. Критерии оценки результатов: 25-49 баллов – норма, 50-59 баллов – легкая депрессия, 60-69 баллов – умеренная депрессия, 70 баллов и выше – тяжелая депрессия.

Пациентки с выявленной клинической депрессией из дальнейшего исследования исключались. В первую группу вошли больные, у которых по трем из четырех шкал был выявлен нормальный ПЭФ. Во вторую группу включались больные АГ, у которых по трем из четырех шкал выявлялась субклиническая депрессия.

Изменение самой области значений (норма – субклиническая депрессия – клиническая депрессия) или значительное изменение суммы баллов внутри одной области расценивалось как изменение психоэмоционального фона (ухудшение или улучшение) в процессе лечения.

Всем больным проводилось суточное мониторирование АД осциллометрическим методом с помощью аппарата BPLab («Петр Телегин», Россия) в условиях свободного двигательного режима, в будние дни, в течение 24-26 час с интервалом измерения 15/30 мин день/ночь.

Оценивались следующие показатели:

А) вариабельность АД в дневные и ночные часы; рассчитывалась как среднеквадратическое отклонение от

средних величин в течение соответствующего периода времени;

Б) показатели индекс времени (ИВ) и индекс измерений (ИИ) нагрузки повышенным и пониженным АД в дневные и ночные часы. Особое внимание было уделено индексам нагрузки пониженным АД, то есть АД ниже 90/60 мм рт.ст. в дневные часы и 80/50 мм рт.ст. в ночные часы;

Гипертонический порог АД для дневных часов составил 140/90 мм рт.ст., для ночных – 120/70 мм рт.ст. Нормативы для показателя вариабельности систолического АД (САД) – 15 мм рт.ст. днем и 15 мм рт.ст. ночью, диастолического АД (ДАД) – 14 и 12 мм рт.ст. соответственно.

Во время проведения суточного мониторирования АД все больные АГ вели индивидуальный дневник самочувствия, физической и умственной активности, времени и качества сна.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Из методов непараметрической статистики нами использовался наиболее консервативный метод сравнения данных по медиане – критерий Фридмана и конкордации Кэндалла. Для визуализации полученных результатов исследования использовался графико-аналитический метод. Данные представлены в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD).

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что значимых различий по возрасту, индексу массы миокарда и по параметрам САД и ДАД (табл. 1) до начала антигипертензивной терапии не было.

Результаты исследования показали, что на фоне применения амлодипина в обеих группах больных АГ

Table 1. Characteristics of the study groups of hypertensive patients

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп больных АГ

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=14)
Возраст, лет	45,4±1,7	46,7±1,3
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,5	30,3±3
САД днем, мм рт.ст.	164,2±6,5	163,8±8,2
САД ночью, мм рт.ст.	146,6±8,5	150,5±8,8
ДАД днем, мм рт.ст.	99,2±1,5	101,3±3,8
ДАД ночью, мм рт.ст.	88,3±5,4	87,8±6,2
ЧСС, мин ⁻¹	69,8±7,8	72,2±8,4
Данные представлены в виде М±SD; p>0,05 для всех параметров		
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений		

Table 2. Changes in systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients in groups during amlodipine treatment
Таблица 2. Динамика САД и ДАД у больных АГ в группах на фоне применения амлодипина

Параметр	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=14)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
САД днем, мм рт.ст.	164,2±4,5	135,3±4,5*	163,8±4,2	134,8±4,4*
САД ночью, мм рт.ст.	146,6±4,5	116,6±3,4*	150,5±4,8	118,5±3,3*
ДАД днем, мм рт.ст.	99,2±1,53	88,3±1,5*	101,3±3,8	81,9±2,3*
ДАД ночью, мм рт.ст.	88,3±2,4	73,3±2,6*	87,8±2,2	67,8±2,4*

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 3. Changes in the time index of BP in the groups during therapy by amlodipine
Таблица 3. Динамика показателей индекса времени повышенным и пониженным АД в группах на фоне терапии амлодипином

Показатель	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=14)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ИВ повышенным САД днем	34,8±10,3	32,0±9,8	39,9±11,8	30,2±8,5
ИВ повышенным САД ночью	39,6±12,1	30,1±8,7	44,9±12,5	28,1±6,8
ИВ повышенным ДАД днем	43,4±11,4	60,2±14,4	34,6±9,7	68,2±13,8
ИВ повышенным ДАД ночью	34,5±8,7	84,8±14,8*	38,5±10,2	95,3±14,7*
ИВ пониженным САД днем	9,1±3,2	45,4±12,8*	0,5±0,06†	53,8±13,1*
ИВ пониженным САД ночью	8,27±2,1	64,7±14,2*	4,8±0,8	67,7±14,8*
ИВ пониженным ДАД днем	1,7±0,7	3,0±1,1	2,0±0,3	8,0±3,2
ИВ пониженным ДАД ночью	0,14±0,03	0	0	0

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
ИВ – индекс времени, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

женщин значительно снизились показатели САД и ДАД как днем, так и ночью (табл. 2), при этом средняя доза препарата в 1 и во 2 группах значимо не различалась (7,67±2,18 мг/сут против 7,93±2,37 мг/сут, соответственно; p>0,05).

Анализ показателей нагрузки пониженным АД показал, что до начала антигипертензивной терапии (табл. 3) у больных группы 2 по сравнению с больными группы 1 отмечался значимо более низкий показатель ИВ пониженным САД днем. При этом ИВ повышенным АД на протяжении сут значимо не различался между группами (табл. 3).

На фоне терапии амлодипином (табл. 3) у женщин группы 1 отмечалось значимое повышение ИВ повышенным ДАД в ночные часы. В группе 2 также выявлено значимое повышение показателя ИВ повышенным ДАД ночью и тенденция к увеличению показателя ИВ повышенным ДАД днем (с 34,6±9,7 до 68,2±13,8; $\chi^2=3,6$; p=0,058).

То есть, по сравнению с группой 1 пациентки группы 2 испытывали более выраженную нагрузку повышенным ДАД на органы-мишени.

На фоне терапии амлодипином в обеих группах значимо возросла нагрузка пониженным САД днем и ночью, причем, в большей степени в группе 2 (нарас-

тание среднего показателя ИВ пониженным САД днем на фоне терапии амлодипином у больных группы 2 в 1,7 раза больше, чем в группе 1).

Вариабельность САД днем у больных группы 2 была несколько выше, нежели группе 1. Через мес лечения амлодипином у больных АГ женщин группы 2 (табл. 4) отмечена тенденция повышения вариабельности САД ночью и значимое увеличение вариабельности ДАД ночью. У больных группы 1 (табл. 4) отмечена только тенденция к увеличению показателя вариабельности ДАД ночью.

У женщин группы 2 через мес применения амлодипина отмечалось значимое нарастание выраженности субклинической депрессии по шкале депрессии HADS у 90% больных, и некоторое увеличение ее выраженности по шкале депрессии Бека и шкале самооценки Цунга (табл. 5).

Нарастание выраженности субклинической депрессии у больных группы 2 в 88,9% случаев было сопряжено с увеличением вариабельности АД.

У больных АГ группы 1 на фоне терапии амлодипином почти в половине случаев также отмечено увеличение величины балльной оценки по шкале самооценки Цунга, но в пределах зоны нормального ПЭФ.

Table 4. Changes in blood pressure variability in the groups during therapy by amlodipine

Таблица 4. Динамика вариабельности АД у больных изучаемых групп на фоне терапии амлодипином

Вариабельность АД	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=14)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
САД днем	11,7±1,5	11,4±2,1	15,1±1,3	12,8±3,02
САД ночью	9,8±1,7	10,0±1,9	10,02±1,1	12,9±1,4
ДАД днем	11,1±2,2	9,9±1,0	12,6±2,5	11,4±2,2
ДАД ночью	8,5±0,4	9,7±0,8	7,5±0,8	10,3±0,9*

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 5. Changes of mental and emotional status of the study groups during treatment with amlodipine (for psychometric scales)

Таблица 5. Динамика психоэмоционального фона изучаемых групп на фоне применения амлодипина (по психометрическим шкалам)

Показатель	Группа 1 (n=15)		Группа 2 (n=14)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
Шкала HADS, баллы	5,8±1,1	4,3±1,5	7,6±0,6	9,7±0,8*
Шкала депрессии Бека (DBI), баллы	8,2±3,5	7,7±2,3	19,2±5,6	24,3±3,9
Шкала депрессии CES-D баллы	16,8±1,4	15,5±2,3	25,1±4,2	25,9±4,1
Шкала самооценки депрессии Цунга, баллы	36,2±4,3	37,3±3,2	45,5±5,3	52,7±3,6

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе

Обсуждение

Результаты исследования показали, что, несмотря на исключительные фармакокинетические и фармакодинамические свойства блокатора кальциевых каналов III поколения амлодипина, подход к его назначению больным АГ должен быть дифференцированным, причем, как у больных с субклинической депрессией (увеличивается вариабельность САД и ДАД ночью), так и у больных АГ с нормальным ПЭФ, поскольку у некоторых больных (16,7% от числа обследованных) вариабельность АД, особенно ДАД ночью, становится избыточно высокой. В обеих группах больных это приводит к увеличению нагрузки на органы-мишени и, прежде всего, на сердце и сосуды головного мозга, но в группе больных АГ с субклинической депрессией этот эффект выражен в большей степени.

Такая нагрузка пониженным АД ограничивает возможности использования препарата у пожилых больных АГ, у больных с сопутствующей ИБС, с транзиторными нарушениями мозгового кровообращения. Столь значительное увеличение нагрузки пониженным АД на фоне терапии амлодипином заставляет осторожно и более выборочно подходить к назначению препарата. Результаты данного исследования демонстрируют необходимость проведения СМАД больным АГ, получающим терапию амлодипином, во избежание чрезмерного и длительного ночного снижения АД, опасного в плане развития острых кардиальных и сосудистых эпизодов.

Несмотря на то, что некоторые блокаторы кальциевых каналов, в частности, верапамил используются в психиатрии для лечения депрессии [13], у амлодипина же в качестве одного из побочных эффектов описано развитие депрессии. Результаты нашего исследования показали, что назначение амлодипина увеличивает выраженность субклинической депрессии (балльная оценка по шкале депрессии HADS у 90% больных нарастает), и в 88,9% случаев это сопряжено с увеличением вариабельности АД. Столь необычное увеличение выраженности субклинической депрессии также требует осмысления причин такого изменения ПЭФ на фоне лечения препаратом.

Одной из возможных причин такого изменения ПЭФ, несмотря на эффективность антигипертензивной терапии, может быть именно увеличение нагрузки пониженным АД, что у части больных АГ может сопровождаться ухудшением перфузии мозга. Кроме того, увеличение вариабельности суточного АД также приводит к значительной нагрузке на систему ауторегуляции сосудов мозга, что может способствовать развитию или нарастанию уровня субклинической депрессии.

Заключение

При эффективной антигипертензивной терапии амлодипином у больных АГ женщин уменьшается нагрузка на органы-мишени повышенным САД, но нарастает нагрузка пониженным ДАД ночью в обеих

группах, и нарастает вариабельность ДАД в ночные часы у больных АГ женщин с субклинической депрессией. У 90% больных АГ женщин с субклинической депрессией через 1 мес эффективной антигипертензивной терапии амлодипином увеличивается бальность субклинической депрессии по психометрической шкале HADS, что в 88,9% случаев сопряжено с увеличением вариабельности АД. Длительная терапия амлодипином требует контроля

показателей суточного мониторинга АД и оценки состояния психоэмоционального фона.

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. Ostroymova O.D. Prevention of stroke and dementia in patients with high-risk. Consilium Medicum. 2015;10(17):73-7. (In Russ.) [Остроимова О.Д. Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска. Consilium medicum 2015;10(17):73-7].
2. Semenyutin V.B., Svistov D.V. Regulation of cerebral circulation and methods of assessment by transcranial Doppler. Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya. 2003;4(8):20-7. (In Russ.) [Семенов В.Б., Свистов Д.В. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной доплерографии. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2003;4(8):20-7].
3. Shmyrev V.I., Gazhonova V.E., Bobrova T.A., Martynov A.I. A study of cerebrovascular reactivity in elderly patients with essential hypertension. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova. 2007;7:48-51. (In Russ.) [Шмырев В.И., Гажонова В.Е., Боброва Т.А., Мартынов А.И. Исследование цереброваскулярной реактивности у больных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;7:48-51].
4. Putilina M.V. Diagnosis and therapy of mild to moderate cognitive impairment in elderly patients with hypertensive encephalopathy. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova. 2010;110(2):83-8. (In Russ.) [Путилина М.В. Диагностика и терапия легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста с гипертонической энцефалопатией. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(2):83-8].
5. Polupanov A.G., Mamasaidov J.A., Geleskhanova Y.N., et al. Arterial stiffness and structural state of the carotid artery: correlation with the daily profile of blood pressure in patients with essential hypertension. Артериальная Гипертензия. 2015;6(21):577-87. (In Russ.) [Полупанов А.Г., Мамасайдов Ж.А., Гелесханова Ю.Н., и др. Артериальная жесткость и структурное состояние сонных артерий: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная Гипертензия. 2015;6(21):577-87].
6. Krylov A.A., Krylova G.S. Arterial hypotension - an actual interdisciplinary problem. Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti. 2012;1:31-3. (In Russ.) [Крылов А.А., Крылова Г.С. Артериальные гипотензии – актуальная междисциплинарная проблема. Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости. 2012;1:31-3].
7. Robertson D., Mosqueda-Garcia R., Robertson R.M., Biaggioni I. Chronic hypotension: in the shadow of hypertension. Am J Hypertens. 1992;5(6-2):200-5.
8. Fagard R.H. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;17(6):599-605.
9. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V., et al. Clinical and epidemiological study of depression programs in cardiology practice in patients with hypertension and coronary heart disease (KOORDINATA): first results of a multicenter study. Kardiologiya. 2005;11(45):4-10. (In Russ.) [Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. Кардиология. 2005;11(45):4-10].
10. Smulevich A.B. Depression in the clinical practice of doctors of general medical specialties. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2011;19(9):597-600. (In Russ.) [Смулевич А.Б. Депрессии в клинической практике врачей общемедицинских специальностей. Русский Медицинский Журнал. 2011;19(9):597-600].
11. Kobalava J.D., Kotovskaya J.V., Moiseev V.S. Hypertension. The keys to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR Media; 2009. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЕОТАР Медиа; 2009].
12. Scuteri A., Castello L., Coluccia R., et al. Depression is associated with increased occurrence of left ventricle concentric geometry in older subjects independently of blood pressure levels. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(12):915-21.
13. Rayushkin V.A. The use of verapamil for prevention of recurrence of affective and schizoaffective psychosis. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova. 1998;7:17. (Russian) [Раюшкин В.А. Применение верапамила для профилактики рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998;7:17].

About the Authors:

Viktor R. Veber - MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Novgorod State University
Marina P. Rubanova - MD, PhD, Professor, Chair of Continuing Professional Education and Polyclinic Therapy, Novgorod State University
Svetlana V. Zhmailova - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Continuing Professional Education and Polyclinic Therapy, Novgorod State University
Praskovja M. Gubskaya - MD, PhD, Doctoral Student, Novgorod State University
Alexander I. Vinogradov - MD, PhD, Head of City Cardiology Center (Velikiy Novgorod)

Сведения об авторах:

Вебер Виктор Робертович – д.м.н., профессор, академик РАН, ректор Новгородского государственного университета
Рубанова Марина Павловна – д.м.н., профессор, кафедра дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета
Жмайлова Светлана Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета
Губская Прасковья Михайловна – к.м.н., докторант Новгородского государственного университета
Виноградов Александр Иванович – к.м.н., зав. Городским кардиологическим центром г. Великий Новгород

Синдром выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте

Юрий Петрович Зинченко¹, Елена Ивановна Первичко¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{2,3*}

¹ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

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

Цель. Определить наличие, степень выраженности и качественные характеристики «синдрома выгорания» у больных с «артериальной гипертензией (АГ) на рабочем месте» (АГрм) в сравнении с другими больными эссенциальной АГ и здоровыми лицами.

Материал и методы. Обследовано 170 нелеченых больных с гипертонической болезнью II стадии, 1-2 степени в возрасте 32-52 лет (средний возраст $46,7 \pm 4,1$ года). Из них 85 пациентов с наличием АГрм (группа 1; средний возраст $44,7 \pm 4,3$ лет) и 85 больных с отсутствием АГрм (группа 2; средний возраст $47,4 \pm 4,5$ лет). Длительность АГ в среднем составила $7,2 \pm 2,6$ лет и была сопоставима в обеих группах. Контрольную группу составили 82 здоровых человека (45 мужчин, средний возраст $44,9 \pm 3,1$ года). Для диагностики «синдрома выгорания» была использована русскоязычная версия опросника оценки выгорания К. Маслач [Maslach Burnout Inventory (MBI)].

Результаты. Признаки «синдрома выгорания» выявлены у больных АГ обеих групп. У 59% больных с АГрм (группа 1) выявлен высокий и средний уровень выраженности «синдрома выгорания» по всем трем анализируемым факторам (эмоциональное истощение, дегуманизация/деперсонализация, личные достижения), во 2-й группе – у 36% испытуемых, а в группе здоровых лиц – только у 9% участников исследования. Большинство пациентов с АГрм отличало высокое эмоциональное истощение в сравнении с представителями других групп ($27,5 \pm 3,67$ балла против $24,6 \pm 4,3$ и $20,1 \pm 5,7$ в группе 2 и здоровых, соответственно; $p < 0,05$). Мужчины с АГ в сравнении с женщинами оценивают себя как менее профессионально успешные. Женщины с АГ в большей степени подвержены эмоциональному истощению и дегуманизации/деперсонализации, по сравнению с мужчинами.

Заключение. У больных АГ обеих групп признаки «синдрома выгорания» выявляются достоверно более часто, чем у здоровых лиц. У пациентов с АГрм в отличие от здоровых лиц и от больных АГ без АГрм имеет место средняя и высокая степень выраженности всех проявлений «синдрома выгорания».

Ключевые слова: синдром выгорания, артериальная гипертензия на рабочем месте, эмоциональное истощение.

Для цитирования: Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Остроумова О.Д. Синдром выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):675-680. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-675-680>

Burnout Syndrome in Patients with Workplace Hypertension

Yuriy P. Zinchenko¹, Elena I. Pervichko¹, Olga D. Ostroumova^{2,3*}

¹ Lomonosov Moscow State University. GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991 Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

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

Aim. To study the presence, severity and qualitative characteristics of «burnout syndrome» in patients with «workplace hypertension» (WPH), in comparison with patients with essential hypertension and healthy people.

Material and methods. Untreated patients with hypertension stage II, degree 1-2 ($n=170$; age 32-52 years; mean age 46.7 ± 4.1 years) were examined. Group 1 included 85 patients with WPH (mean age 44.7 ± 4.3 years) and Group 2 included 85 patients without WPH (mean age 47.4 ± 4.5 years). The duration of hypertension on average was 7.2 ± 2.6 years and was comparable in both groups. The control group included 82 healthy subjects (mean age 44.9 ± 3.1 years). The Russian version of the Maslach Burnout Inventory (MBI) was used to diagnose «burnout syndrome».

Results. Signs of «burnout syndrome» were found in the hypertensive patients of both groups. The high and medium levels of the «burnout syndrome» severity according to all three analyzed factors (emotional exhaustion, dehumanization/depersonification, and personal achievements) were found in 59% of WPH patients, in 36% of hypertensive patients without WPH, and in 9% of healthy individuals. Most of WPH patients had high emotional exhaustion compared with other groups (27.5 ± 3.67 points vs 24.6 ± 4.3 and 20.1 ± 5.7 points in group 2, and group of healthy, respectively; $p < 0.05$). Hypertensive men rated themselves as less successful professionally in comparison with women. Hypertensive women were more prone to emotional exhaustion and dehumanization/depersonification in comparison with men.

Conclusion. Signs of «burnout syndrome» were found significantly more often in hypertensive patients in both groups than in healthy people. Medium and high intensity of all forms of «burnout syndrome» occurred in patients with WPH in comparison with healthy people and hypertensive patients without WPH.

Keywords: burnout syndrome, workplace hypertension, emotional exhaustion.

For citation: Zinchenko Yu P., Pervichko E.I., Ostroumova O.D. Burnout Syndrome in Patients with Workplace Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):675-680. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-675-680

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

Received / Поступила: 10.10.2016

Accepted / Принята в печать: 25.11.2016

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и одной из основных проблем как современной медицины, так и клинической психологии [1, 2]. Среди больных с АГ встречаются пациенты, у которых значения артериального давления (АД) на работе оказываются выше значений, обнаруженных в нерабочее время. Такая форма АГ получила название «артериальная гипертензия на рабочем месте» (АГ_{рм}) – наиболее часто встречающийся вариант так называемой «стресс-индуцированной гипертензией» (masked workplace hypertension) [3, 4]. Распространенность АГ_{рм} составляет 15-24% [5, 6]. Среди психологических факторов, способствующих развитию АГ_{рм}, особое внимание обращают на подавляемую склонность к раздражению, на неуверенность в сохранении рабочего места, ограниченные шансы для продвижения, неудовлетворенные карьерные возможности, высокие профессиональные требования при низком уровне свободы в принятии решений [3, 7].

Необходимость ранней диагностики и лечения, а также профилактики АГ_{рм} определяет возрастание интереса к моделям психосоматического синдромогенеза, акцентирующим роль психологических факторов в патогенезе АГ [2, 8]. В этом случае, прежде всего, подчеркивается патогенная роль эмоций и, как правило, указывается на неспособность пациентов к их регуляции [2, 9, 10]. Исследования последних лет показали, что больным с АГ_{рм} свойственно более интенсивное и длительное переживание негативных эмоций со склонностью не выражать их в открытом поведении [2, 8, 11-13], что может быть связано с боязнью быть отверженными окружающими. Допустимо предположить, что у лиц подобного психологического склада при систематической «включенности» в активные стрессовые ситуации, важный компонент которых – необходимость ежедневно и в течение многих лет соответствовать предъявляемым высоким и зачастую чрезмерным требованиям на работе, должны обнаруживаться признаки так называемого «синдрома выгорания». Вместе с тем среди опубликованных работ нами не обнаружено исследований, целенаправленно ориентированных на выявление «синдрома выгорания» у больных с АГ_{рм}.

Это и определило цель настоящего исследования: оценить наличие, степень выраженности и качественные характеристики «синдрома выгорания» у пациентов с АГ_{рм} в сравнении с другими больными эссенциальной АГ и здоровыми лицами.

Материал и методы исследования

В исследование, проводившееся на базе ГКБ № 70 г. Москвы, включались нелеченные пациенты с гипертонической болезнью II стадии, 1-2 степени, в возрасте 32-52 лет (n=170).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 20-55 лет, гипертоническая болезнь II стадии (наличие поражения органов-мишеней), 1-2 степени [14], отсутствие регулярного приема каких-либо антигипертензивных препаратов минимум за 4 нед до скринингового визита (исключением являлся прием короткодействующих антигипертензивных препаратов не чаще 1 р/нед), наличие согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: возраст 55 лет и старше, наличие ассоциированных клинических состояний, симптоматической АГ, клиническое АД ≥ 180 и/или 110 мм рт.ст., зависимость от алкоголя или наркотических средств, психическое заболевание или недееспособность, регулярный прием антигипертензивных препаратов.

Всем пациентам проведено суточное мониторирование АД (СМАД) в рабочий и выходной дни с использованием комплекса ABPM-04 фирмы «Mediteck» (Венгрия). Мониторирование проводили в течение 24-х часов с 15-мин интервалами в дневное время и с 30-мин интервалами в ночные часы. Результаты рассчитывались как достоверные, если во время автоматической обработки было исключено не более 20% измерений [15].

АГ_{рм} диагностировали, если:

- среднесуточное систолическое АД (САД) было >135 мм рт.ст. и/или среднесуточное диастолическое АД (ДАД) >85 мм рт.ст.
- средние значения САД в рабочий день превышали средние значения в выходной день на ≥ 6 мм рт.ст. и средние значения ДАД в рабочий день превышали средние значения ДАД в выходной день на ≥ 3 мм рт.ст. [16].

По результатам суточного мониторингирования АД у 85 пациентов АД в рабочие дни было выше, чем в выходные дни. Они составили группу 1 (с наличием АГрм). В группу 2 вошли 85 больных, у которых АД в выходной день было выше или такое же, как в рабочий. Контрольную группу составили 82 здоровых человека.

Для диагностики «синдрома выгорания» была использована русскоязычная версия опросника оценки выгорания К. Маслач [Maslach Burnout Inventory (MBI)], направленного на диагностику трех компонентов «синдрома выгорания»: эмоционального истощения, деперсонализации и редукции личных достижений [17, 18]. При анализе ответов по каждому параметру оценивали уровень выраженности «выгорания» (низкий, средний и высокий) (табл. 1). Если испытуемый демонстрирует высокие оценки по шкалам эмоционального истощения и деперсонализации и низкие оценки по шкале профессиональной эффективности, то он имеет высокую степень выгорания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием группы методов. Для расчета средних значений (М), а также частот представленности признаков использованы методы дескриптивной статистики. Для сравнения 3-х независимых выборок использовался дисперсионный анализ (ANOVA) с попарным сравнением по критерию Шеффе. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана. Обработка результатов производилась с по-

мощью пакета статистических программ SPSS for Windows, версия 22.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Исходная характеристика изучаемых групп представлена в табл. 2 и 3.

Пациенты с АГрм значительно отличались от здоровых лиц степенью выраженности всех анализируемых параметров синдрома выгорания (табл. 4). У них обнаружены значимо большие значения по факторам «эмоциональное истощение» и «деперсонализация», а также значимо меньшие значения по фактору «профессиональные достижения». Пациенты с АГ группы 2 значимо отличались от здоровых лиц только по одному фактору: они имели более низкие значения по параметру «оценка профессиональных достижений». Пациенты с АГрм превосходили больных АГ группы 2 в значениях по шкале «эмоциональное истощение» (табл. 4).

Необходимо отметить, что большинство пациентов с АГрм (59%) имеют высокий и средний уровень выраженности «синдрома выгорания» по всем трем анализируемым факторам (табл. 4). В группе 2 высокий и средний уровень выраженности синдрома выгорания по всем шкалам опросника выявлен у 36% испытуемых, а в контрольной группе – только у 9%.

Анализ гендерных различий показал, что для женщин с АГ (обе группы) характерно наличие значимо более высоких значений по всем трем шкалам опросника по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что по представленности признаков «эмоционального истощения» и «дегуманизации/де-

Table 1. Levels of "burnout" expression (score in the MBI scale)

Таблица 1. Уровни выраженности «выгорания» (сумма баллов по соответствующей шкале MBI)

Параметры оценки выгорания	Уровень выраженности «выгорания»		
	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень
Эмоциональное истощение	0-16	17-26	27 и больше
Дегуманизация/Деперсонализация	0-6	7-12	13 и больше
Личные достижения	39 и больше	38 - 32	0-31

Table 2. Baseline clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 2. Исходная клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=85)	Контроль (n=82)
Мужчины, n (%)	46 (54,1)	42 (49,4)	45 (54,9)
Средний возраст, лет	44,7±4,3	47,4±4,5	44,9±3,1
Средняя длительность ГБ, лет	7,0±2,5	7,8±2,1	-
ИМТ, кг/м ²	29,8±0,8	29,2±1,6	27,7±3,7
Курильщики, n (%)	42 (49,4%)	38 (44,7%)	34 (41,5%)
Окружность талии у мужчин, см	111,2±1,9	109,8±2,2	107,8±3,1
Окружность талии у женщин, см	107,1±2,9	106,2±3,2**	104,9±3,9**
Данные представлены в виде М±m, если не указано иное; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой 1			
ГБ – гипертоническая болезнь, ИМТ – индекс массы тела			

Table 3. Data of ambulatory blood pressure monitoring in groups 1 and 2

Таблица 3. Данные суточного мониторингирования АД в группах 1 и 2

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=85)
Среднедневное САД в рабочий день, мм рт.ст.	158,2±2,5	158,1±2,6
Среднедневное САД в выходной день, мм рт.ст.	139,8±3,4	158,7±3,9**
Средноночное САД в рабочий день, мм рт.ст.	141,1±3,8	143,2±3,9
Средноночное САД в выходной день, мм рт.ст.	129,3±2,4	128,2±4,2
Среднедневное ДАД в рабочий день, мм рт.ст.	98,0±3,8	98,2±3,2
Среднедневное ДАД в выходной день, мм рт.ст.	88,1±2,1	97,3±3,0**
Средноночное ДАД в рабочий день, мм рт.ст.	75,7±2,4	76,3±2,2
Средноночное ДАД в выходной день, мм рт.ст.	72,5±2,1	73,2±1,9
Среднедневное ЧСС в рабочий день, уд/мин	87±8	85±6
Среднедневное ЧСС в выходной день, уд/мин	84±10	82±9
Средноночное ЧСС в рабочий день, уд/мин	72±6	73±4
Средноночное ЧСС в выходной день, уд/мин	72±4	72±7

Данные представлены в виде М±m, если не указано иное; **p<0,01 по сравнению с группой 1
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 4. The average score in the scale of the MBI questionnaire (the "burnout" expression) in the groups studied

Таблица 4. Средняя оценка по шкалам опросника MBI (выраженность «синдрома выгорания») в исследуемых группах (баллы)

Параметры «синдрома выгорания»	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=85)	Контроль (n=82)
Эмоциональное истощение	27,5±3,67*††	24,6±4,3	20,1±5,7
Дегуманизация/Деперсонализация	11,2±2,1†	9,5±1,9	7,6±2,1
Профессиональные достижения	30,0±3,5†	29,0±2,6†	35,2±4,9

Данные представлены в виде М±m; *p<0,05 по сравнению с группой 2; †p<0,05, ††p<0,01 по сравнению с контролем

персонализации» женщины с АГ превосходят мужчин. Для мужчин с АГ обеих групп характерно наличие значимо более низких значений по фактору «профессиональные достижения», что свидетельствует о том, что мужчины с АГ оценивают себя в профессиональном плане как недостаточно успешных, в сравнении с женщинами (табл. 5).

Не выявлено значимых различий при сравнении результатов женских выборок больных 1-й и 2-й групп между собой по всем шкалам опросника MBI, тогда как мужчины с АГрм демонстрируют значимо более высокие значения по шкале «эмоциональное истощение», чем мужчины 2-й группы (табл. 5).

Таким образом в обеих группах больных АГ выявлены признаки «синдрома выгорания». При этом большинство пациентов с АГрм отличается высоким эмоциональным истощением по сравнению с представителями других групп. Мужчины с АГ в сравнении с женщинами оценивают себя как менее профессионально успешных. Женщины с АГ в большей степени подвержены эмоциональному истощению и дегуманизации/деперсонализации по сравнению с мужчинами. Эти особенности характеризуют представителей обеих групп больных АГ.

Обсуждение

«Синдром выгорания» («burnout syndrome», от англ. burnout – выгоревший, выжженный, испепеленный) признан сегодня одним из наиболее распространенных видов профессионально обусловленных личностно-поведенческих деформаций [19,20]. «Синдром выгорания» в общем плане определяется как сложный паттерн личностных и поведенческих деструкций, формирующийся в ответ на продолжительное выполнение деятельности в условиях стрессогенной профессиональной среды [19]. В настоящее время эта проблематика относится к числу наиболее популярных не только в области психологии стресса, но и в других отраслях прикладной психологии и наук о профессиональном здоровье человека [20, 21]. Во многом это обусловлено тем, что сегодня с особой остротой вновь звучал вопрос о возможности выделения эмоционально-личностных особенностей, наличие которых делает человека более уязвимым к стрессовым воздействиям (на рабочем месте, в том числе), что связывают с актуальными социальными вызовами: возрастанием стрессогенности современного общества, неуклонным ростом не только психосоматических, но также депрессивных и тревожных расстройств; высокой рас-

Table 5. The average score on the scale of the MBI questionnaire (the "burnout" expression) among women of men in groups of hypertensive patients (points)

Таблица 5. Средняя оценка по шкалам опросника MBI (выраженность «синдрома выгорания») среди мужчин и женщин в группах больных АГ (баллы)

Параметры «синдрома выгорания»	Группа 1		Группа 2	
	женщины (n=39)	мужчины (n=46)	женщины (n=43)	мужчины (n=42)
Эмоциональное истощение	28,6±3,3*	25,4±3,6†	28,3±3,5*	20,8±3,4
Дегуманизация/Деперсонализация	13,3±2,1*	9,2±2,1	11,8±1,9*	7,2±1,8
Личные достижения	31,7±3,2*	28,3±3,7	31,0±3,6*	27,0±3,4

Данные представлены в виде M±m; *p<0,05 по сравнению с мужчинами той же группы, †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в группе 2

пространенностью аддиктивного и антисоциального поведения [11, 12, 21].

В структуре «синдрома выгорания» традиционно выделяют три компонента:

1. *эмоциональное истощение* (сниженная активность, вялость, подавленность, повышенная раздражительность, усталость только при мысли о работе, разочарованность, потеря интереса к тому, что радовало раньше, постоянное ощущение, что нахожусь «на грани своих возможностей»);

2. *дегуманизация/деперсонализация* (или, точнее, деперсонализация) – формальность во взаимодействиях с коллегами, партнерами и клиентами, черствость, негативное отношение к другим людям («требуют слишком много...», «наваливают слишком много работы...», «манипулируют мною...»), безразличие по отношению к тому, что происходит с окружающими, цинизм;

3. *редукция личных достижений* – заниженная самооценка, отсутствие видения перспектив своего роста и планов на будущее, негативная оценка своих потенциальных возможностей, трудности в общении и разрешении конфликтных ситуаций, дефицит в скорости и грамотности принятия решений, постоянное недовольство собой, непреходящее чувство вины, ощущение того, что «ничего я не достиг в жизни» [18, 22].

Согласно наиболее широко распространенной точке зрения возникновение «выгорания» прежде всего обусловлено влиянием факторов повышенной интенсивности межличностного общения, эмоциональной и когнитивной напряженности трудовой деятельности [18, 19-21]. Вместе с тем имеются убедительные факты, свидетельствующие о влиянии индивидуальных особенностей и личностных характеристик в качестве риск-факторов, провоцирующих развитие «синдрома выгорания». К ним относят повышенный уровень личностной тревоги и агрессивности, нейротизм, некоторые свойства темперамента и генетически-обусловленные предикторы [20, 23, 24].

В представленном исследовании доказано, что у больных АГ обеих групп признаки «синдрома выгорания» выявляются достоверно более часто, чем у здоровых лиц: у большинства пациентов с АГрм, в отличие

не только от здоровых лиц, но и от больных АГ 2-й группы, выявлена средняя и высокая степень выраженности всех проявлений синдрома. Показано, что все обследованные больные АГ имеют заниженную самооценку в области профессиональной успешности, а мужчин с АГрм, согласно полученным данным, это отличает в наибольшей степени.

Анализ результатов беседы с больными позволяет заключить, что важным фактором редукции личных достижений, значимым для формирования «синдрома выгорания», является утрата смысла профессиональной деятельности, которая вызывается невозможностью реализации таких жизненных ожиданий, как высокий социальный статус и уважение близких.

Заключение

В проведенном исследовании показано, что у больных АГ выявлены признаки «синдрома выгорания». При этом пациенты с АГрм обнаруживают более высокое эмоциональное истощение в сравнении с представителями других групп участников. Мужчины с АГ, в сравнении с женщинами, считают себя менее профессионально успешными. Женщины с АГ, в свою очередь, в большей степени подвержены эмоциональному истощению и дегуманизации/деперсонализации по сравнению с мужчинами.

Полученные результаты дают основания для выделения «группы риска» по нарушениям «эмоционального благополучия» в группе больных АГ и аргументируют обоснованность дифференцированной тактики ведения таких пациентов – необходимость в консультации психолога с дальнейшей формулировкой рекомендаций по оказанию психологической помощи. Это позволит улучшить контроль АД у данной группы больных и, следовательно, обеспечить снижение риска 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. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Mann S.J. Psychosomatic Research in Hypertension: The Lack of Impact of Decades of Research and New Directions to Consider. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(10):657-64.
3. Karasek R. Demand Control Model: A social, emotional, and physiological approach to stress risk and active behaviour development. In: Stellman J.M., ed. *Encyclopaedia of occupational health and safety*. Geneva: International Labour Office; 1998. P. 34.6-34.14.
4. Light K.C. Environmental and psychosocial stress in hypertension onset and progression. In: Oparil S, Weber M, eds. *Hypertension*. Philadelphia, Pa: W. B. Saunders; 2000. P. 59-70.
5. Landsbergis P.A., Travis A., Schnall P.L. High Blood Pressure. *Cardiovasc Prev*. 2013;20(2):69-76.
6. Wing L.M., Brown M.A., Beilin L.J., Ryan P., Reid C.M. 'Reverse whitecoat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens*. 2002;20:639-644.
7. O'Donnell K., Brydon L., Wright C., Steptoe A. Self-esteem levels and cardiovascular and inflammatory responses to acute stress. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008;22(8):1241-1247.
8. Trudel X., Brisson C., Milot A. Job strain and masked hypertension. *Psychosom Med*. 2010;72(8):786-93.
9. Molinari E., Compare A., Parati G., eds. *Clinical psychology and heart disease*. Milan: Springer-Verlag; 2006.
10. Kamarck T.W. Lavallo W. Cardiovascular reactivity to psychological challenge: Conceptual and measurement considerations. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:9-21.
11. Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I. Heuristic value of post-non-classical models in psychosomatics (on the example of L.S. Vygotsky and A.R. Luria's syndrome approach). *Voprosy Psikhologii* 2014;1:14-27. (In Russ.) [Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Эвристическая ценность постнеклассических моделей в психосоматике (на примере синдромного подхода Л.С. Выготского-А.Р. Лурии). *Вопросы Психологии* 2014;1:14-27].
12. Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I., Ostroumova O.D. Psychophysiological mechanisms of mental stress reactions in patients with "hypertension at work" and patients with essential hypertension: a comparative analysis. *Psychology in Russia: State of the Art* 2013;6(3):78-94.
13. Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I. A clinical psychological study of emotional regulation: a cultural activity approach. *Voprosy Psikhologii*. 2016;3:41-57. (In Russ.) [Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход. *Вопросы Психологии* 2016;3:41-57].
14. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines. *Systemic hypertension* 2010;3:5-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. *Системные гипертензии*. 2010;3:5-26].
15. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Khirmanov V.N. Blood pressure in research and clinical practice. Moscow: Reafarm; 2004. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. М.: Реафарм; 2004].
16. Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Evolution of stress-induced hypertension and the use of antagonists of angiotensin II receptors. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2002;1:4-15. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. *Кардиоваскулярная терапия и Профилактика*. 2002;1:4-15].
17. Maslach C., Jackson S.E., Leiter M.P. *Maslach Burnout Inventory Manual*. Palo Alto, CA: Consulting Psychological Press Inc.; 1996.
18. Vodopyanova N.E., Starchenkova E.S. Burnout syndrome: diagnosis and prevention. St. Petersburg: Piter; 2009. (In Russ.) [Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер; 2009].
19. Burish M. *Das Burnout-Syndrome: Theorie der inneren Erschoepfung* (7th edition). Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
20. Leiter M.P., Bakker A.B., Maslach C., eds. *Burnout at Work: A psychological perspective*. Hove, Sussex: Psychology Press; 2014.
21. Fink G., ed. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*. Handbook of Stress Series, Volume 1. London, UK: Academic Press; 2016.
22. Maslach C. Burnout: A social psychological analysis. In: Jones J.W., ed. *The burnout syndrome*. Parke Ridge, IL: London house; 1982.
23. Schaufeli W.B., Leiter M.P., Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice. *Career Development International* 2009;14(3):204-20.
24. Alarcon G., Eschleman K.J., Bowling N.A. Relationships between personality variables and burnout: A meta-analysis. *Work&Stress* 2009;23:244-63.

About the Authors:

Yuriy P. Zinchenko - PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Education, Head of Chair of Methodology of Psychology, Lomonosov Moscow State University
Elena I. Pervichko - PhD, Associate Professor, Chair of Neuropsychology and Pathopsychology, Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University
Olga D. Ostroumova - MD, PhD, Professor of Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Зинченко Юрий Петрович – д.психол.н., профессор, академик Российской академии образования, зав. кафедрой методологии психологии МГУ им. М.В. Ломоносова
Первичко Елена Ивановна – к.психол.н., доцент кафедры нейropsychологии и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова
Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова*, Анатолий Васильевич Говорин,
Евгения Владимировна Радаева

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

Цель. Изучить влияние противовирусной терапии (ПВТ) на некоторые кардиогемодинамические показатели у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и циррозом печени (ВЦП).

Материал и методы. Допплер-эхокардиография, тканевая доплер-эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, оценка кровотока в воротной вене и селезеночной артерии проводились пациентам с ХВГ (n=16) и ВЦП (n=16) исходно и после курса ПВТ препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа.

Результаты. У пациентов с ХВГ после ПВТ отмечено улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшилась масса миокарда ЛЖ (с 170 [225,5;213,5] до 159 [146;167] г; $p<0,001$) и размер левого предсердия (ЛП; с 37 [34;40] до 35,5 [33;38] мм; $p<0,001$). Отмечено снижение тонуса вегетативной нервной системы. Выявлено снижение скорости потока в селезеночной артерии (с 107 [95;126,2] до 77 [67,2;99] см/с; $p<0,001$) и воротной вене (с 29 [20;31] до 19 [18;23] см/с; $p<0,001$).

У больных ВЦП после ПВТ уменьшилась масса миокарда ЛЖ, размер ЛП, систолическое давление в легочной артерии (с 34 [29;38] до 30 [26;31] мм рт.ст; $p<0,001$) и тонус вегетативной нервной системы.

Выявлена корреляция между скоростью Em на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой ($r=0,31$; $p<0,05$), а также между диаметром воротной вены и давлением в легочной артерии ($r=0,77$; $p<0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что больные, получавшие противовирусную терапию, имеют лучше показатели кардиогемодинамики, чем пациенты, не получившие специфическое лечение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, противовирусная терапия.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):681-684. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684>

Effect of Antiviral Therapy on Cardiohemodynamic Indicators in Patients with Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis

Marina V. Chistyakova*, Anatoly V. Govorin, Eugene V. Radaeva
Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study the effect of antiviral therapy (AVT) on some cardiohemodynamics indicators in patients with chronic viral hepatitis (CVH) and viral liver cirrhosis (VLC).

Material and methods. Doppler echocardiography, tissue Doppler echocardiography, 24-hour ECG monitoring, assessment of the blood flow in the portal vein and in the splenic artery were performed in patients with CVH (n=16) and VLC (n=16) initially and after the course of AVT with interferon and ribavirin leading to sustained virological response.

Results. The improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle (LV), decrease in LV myocardial mass (from 170 [225.5;213.5] to 159 [146;167] g; $p<0.001$), and size of the left atrium (LA; from 37 [34;40] to 35.5 [33;38] mm; $p<0.001$) were found in patients with CVH after AVT. Reduction in the autonomic nervous system tonus was also observed. Decrease in the blood flow rate in the splenic artery (from 107 [95;126.2] to 77 [67.2;99] cm/s; $p<0.001$) and in the portal vein (from 29 [20;31] to 19 [18;23] cm/s; $p<0.001$) were detected.

Reduction in LV myocardial mass, LA size, systolic blood pressure in pulmonary artery (from 34 [29;38] to 30 [26;31] mm Hg; $p<0.001$), and the autonomic nervous system tonus were also observed after AVT in patients with VLC.

The correlations between the maximum speed of the first negative peak (Em) in the mitral valve fibrous ring and increased viral load ($r=0.31$; $p<0.05$), as well as between the diameter of the portal vein and pulmonary artery pressure ($r=0.77$, $p<0.05$) were found.

Conclusion. Results of the study suggest that patients received AVT have better cardiohemodynamic indicators than patients without specific treatment.

Keywords: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, antiviral therapy.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E. V. Effect of Antiviral Therapy on Cardiohemodynamic Indicators in Patients with Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):681-684. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): m.44444@yandex.ru

Received / Поступила: 20.06.2016

Accepted / Принята в печать: 04.07.2016

В последние десятилетия во всем мире отмечается значительный рост хронических вирусных гепатитов (ХВГ) с прогрессированием и развитием вирусного цирроза печени (ВЦП) [1–7]. Многочисленными исследованиями показано, что ХВГ и ВЦП вовлекают в патологический процесс сердечно-сосудистую систему [1,3,5–7]. При этом истинная частота миокардита и кардиомиопатии до настоящего времени не установлена, так как зачастую заболевание остается нераспознанным [1,3]. Известно, что проведение противовирусной терапии у больных ХВГ и ВЦП служит профилактикой развития печеночной недостаточности и печеночно-клеточного рака [3,5]. В настоящее время для оценки эффективности проводимой терапии используются более удобные для измерения конечные точки, в число которых входят подавление репликации вируса, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), улучшение гистологической картины печени, профилактика реактивации инфекции после трансплантации печени, а также улучшение качества жизни больных [3,4]. Единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении ХВГ и компенсированного ВЦП является интерферон, применяемый в комбинации с аналогами нуклеозидов. Следует отметить, что многие исследователи указывают на увеличение процента осложнений после назначения больным лечения интерфероном, объясняя такой феномен наличием скрытого миокардита [3,5]. По данным других источников интерферонотерапия самостоятельно провоцирует обострение внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекции, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, Tagawa H. и соавт. описали случаи развития полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, снижения фракции выброса, появления выпота в полости перикарда у больных с ХВГ на фоне интерферонотерапии [3,5]. В литературе также описаны исследования, в результате которых противовирусная терапия нивелировала большинство структурно-функциональных отклонений сердечно-сосудистой системы, улучшала параметры функционального состояния эндотелия, а также способствовала нормализации количества и частоты встречаемости повышенного уровня антимиеокардиальных антител, за исключением больных с микст-инфекцией [3,4]. Целью нашего исследования явилось изучение влияния противовирусной терапии (ПВТ) на кардиогемодинамические показатели больных ХВГ и ВЦП.

Материал и методы

В работе представлены результаты обследования 32 пациентов (16 – больных ХВГ и 16 – ВЦП), проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирус-

ного гепатита В (HBsAg, антитела классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), гепатита С (антитела классов М и G к HCV, РНК HCV). Диагноз ВЦП был установлен морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 7 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Всем пациентам с ХВГ и ВЦП до лечения (ПВТ) провели обследование кардиогемодинамики, затем провели повторное обследование после проведения противовирусной терапии препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа. Дозы препаратов, длительность лечения подбирались каждому индивидуально. Средняя продолжительность лечения у пациентов с ХВГ составила 11,5 мес, у больных ВЦП – 11,8 мес.

В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, с хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. Выраженных признаков сердечной недостаточности в группах обследованных больных не было. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам выполняли эхокардиографию и тканевую миеокардиальную доплер-эхокардиографию по стандартной методике с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров в положении больного на левом боку на аппарате «VIVID S5» (США) [8]. Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов ЛЖ, рассчитывали систолический и диастолические индексы: максимальную скорость (S_m) отражающую систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика E_m , максимальную скорость второго негативного пика A_m , отношение E_m/A_m , время перед сокращением миокарда I_{vs} , время релаксации I_{vr} [8]. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили при помощи комплекса «Astrocard». Изучали SDNN – стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов RR, HF – мощность в диапазоне высоких частот 0,15–0,4 Гц, LF – мощность в диапазоне низких частот 0,04–0,15 Гц и их отношение [9]. Для визуализации селезеночной артерии (СА), воротной вены (ВВ) датчик располагали под мечевидным отростком, постепенно смещая его до правой задне-подмышечной линии, измеряли среднюю скорость кровотока (V , см/с).

Table 1. Cardiohemodynamic indicators in patients with chronic viral hepatitis before and after antiviral therapy (n=16)

Таблица 1. Кардиогемодинамические показатели у больных ХВГ до и после ПВТ (n=16)

Параметр	Исходно	После лечения
Sm, ФКМК, см/с	9 [7,5;10,5]	10,8 [9;11,2]*
Ivr, ФК МК, мс	99,5 [92;102]	88 [76;89]*
Sm, ФКТК, см/с	12 [11,2;13]	13 [12,7;13,5]*
Em (медиальный сегмент боковой стенки ПЖ), см/с	9,5 [8,7;10,3]	14 [13,5;14,5]*
V селезеночная артерия, см/с	107 [95;126,2]	77 [67,2;99]*
V воротная вена, см/с	29 [20;31]	19 [18;23]*
ЛП, мм	37 [34;40]	35,5 [33;38]*
МЖП, мм	9,6 [9;10]	8,5 [8,9;2]*
ММ ЛЖ, г	170 [225,5;213,5]	159 [146;167]*
LF/HF	5,05[2,2;5,5,7]	4,08[3,06;5,4]*
SDNN, мс	119 [96;205]	131[77;160]*

*p < 0,001 по сравнению с исходным значением

ФКМК – фиброзное кольцо митрального клапана, ФКТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана, Ivr – время релаксации, Em – максимальная скорость движения, V – скорость кровотока, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона и Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде Me [25%;75%].

Результаты

Медиана возраста больных ХВГ составила 41,2 [35;44] года, ВЦП – 40,2 [34,5;44,6] лет, длительности заболевания у больных ХВГ – 3,6 [2,7;6,9] лет, у пациентов с ВЦП – 3,7 [2,6;6,7] года.

Во время лечения у больных ХВГ и ВЦП наблюдались следующие побочные эффекты: слабость – у 22%, головная боль – у 7%, подъем температуры тела – у 11%, психические нарушения (депрессия – у 78%, раздражительность – у 84%, бессонница – у 31%).

По данным импульсно-волновой тканевой доплер-эхокардиографии у пациентов с ХВГ после проведения ПВТ было установлено повышение систолической скорости движения фиброзных колец митрального (15%), трикуспидального (8%) клапанов и максимальной скорости движения медиального сег-

мента боковой стенки правого желудочка (ПЖ) в раннюю диастолу (Em) на 33% по сравнению с исходным значением до лечения ($p < 0,001$). Значимо уменьшились время изоволюметрического расслабления медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (Ivr) – на 12%, скорость потока в селезеночной артерии (29%) и воротной вене (35%) (табл. 1).

По данным эхокардиографии у пациентов с ХВГ после ПВТ отмечалось значимое уменьшение размера левого предсердия (5%), толщины межжелудочковой перегородки (12%) и массы миокарда левого желудочка (7%). При изучении спектральных временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца у больных ХВГ до и после ПВТ было установлено значимое увеличение показателя, отражающего общий тонус вегетативной нервной системы SDNN на 10%, снижался показатель LF/HF на 19% (табл. 1).

Проведение ПВТ также сопровождалось снижением общего количества нарушений ритма сердца – на 7%. Так, по данным суточного мониторингирования ЭКГ у 67% больных были выявлены нарушения ритма сердца (суправентрикулярные и желудочковые), тогда как у 33% больных нарушений ритма зафиксировано не было. Суправентрикулярные аритмии были представлены наджелудочковыми экстрасистолами (71%), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (1,9%). Желудочковые экстрасистолы различных градаций – от I до IVB по классификации Лауна-Вольфа встречались у 16% больных с ХВГ.

Таким образом, у пациентов с ХВГ после проведения специфического лечения отмечалось улучшение систолической функции желудочков и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшение массы миокарда ЛЖ и размера левого предсердия (ЛП), снижение тонуса симпатической нервной системы и общего количества нарушений ритма сердца, а также уменьшалась скорость потока в селезеночной артерии и воротной вене.

У больных ВЦП после лечения установлено снижение массы миокарда ЛЖ на 7%, ЛП на 10% и систолического давления в легочной артерии до 30 мм рт. ст. [25;31], в отличие от исходных значений 34 [26;38] мм. рт. ст (табл. 2), ($p < 0,001$). По данным ХМ ЭКГ параметр SDNN, отражающий общий тонус вегетативной нервной системы, у пациентов 1-й группы был ниже на 17% в сравнении со 2-й группой (табл. 2).

Обсуждение

У больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени происходит нарушение некоторых параметров, характеризующих спланхическое кровообращение, и наблюдается дисфункция миокарда. Данные расстройства уменьшаются после проведения ПВТ. Одной из возможных причин установленных

Table 2. Cardiohemodynamic parameters in patients with viral liver cirrhosis before and after antiviral therapy (n=16)

Таблица 2. Кардиогемодинамические показатели у больных ВЦП до и после ПВТ (n=16)

Параметр	Исходно	После ПВТ
SDNN, мс	108 [68;132,2]	130 [121;157]*
ЛП, мм	40 [39;42]	36 [36;38]*
ММЛЖ, г	214 [177,5;240,5]	199,5 [168,5;220,5]*
СДЛА, мм рт.ст.	34 [29;38]	30 [26;31]*

*p<0,001 по сравнению с исходным значением
ЛП – левое предсердие, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка,
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

изменений может быть гиперволемиа малого круга кровообращения, связанная с портопульмональным шунтированием [5,6]. Не вызывает сомнений тот факт, что повреждающее действие на кардиомиоциты оказывают циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты [3]. Имеются данные о прямом воздействии на миокард core-белка вируса, а также есть вероятность оседания циркулирующих иммунных комплексов как в миокарде, так и в стенке сосудов, в том числе с вовлечением сосудов и формированием васкулита [3,6].

У всех больных ХВГ проведено определение зависимости между скоростными показателями тканевого доплеровского картирования и параметрами гепато-

портальной гемодинамики, выявлена средней силы корреляционная зависимость между скоростью Em на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой ($r=0,31$; $p<0,05$). Можно предположить, что возможной причиной повреждения миокарда может быть прямое воздействие вирусов гепатита. Также установлена сильная корреляционная зависимость между диаметром воротной вены и давлением в легочной артерии ($r=0,77$; $p<0,05$), вероятно, свидетельствующая, что портальная гипертензия способствует повышению давления в легочной артерии.

Заключение

Таким образом, ПВТ у пациентов с ХВГ и ВЦП оказывает положительное влияние на кардиогемодинамические показатели, характеризующие функцию миокарда и параметры гепатопортальной гемодинамики. Возможно, фаза интеграции вируса сопровождается снижением портальной гипертензии в виде уменьшения скорости в воротной вене и селезеночной артерии, и в результате происходит уменьшение массы миокарда ЛЖ, размера ЛП, повышение тонуса вегетативной нервной системы, играющих немаловажную роль в формировании нарушений ритма сердца.

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

- Konashcheva A.A. Cirrhotic cardiomyopathy. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2012;21(4):59-63 (In Russ.) [Конашева А.А. Цирротическая кардиомиопатия. Клиническая Фармакология и Терапия. 2012;21(4):59-63].
- Teuber G. Pulmonary dysfunction in noncirrhotic patients with chronic viral hepatitis. Eur J Intern Med 2002;1315:311-6.
- Lopatkina T.N. Options heart lesions in chronic hepatitis C. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2014; 23(4):90-3 (In Russ.) [Лопаткина Т.Н. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. Клиническая Фармакология и Терапия. 2014;23(4):90-3].
- Kröll P.E., Zinserling O.D. Extrahepatic localization of hepatitis C virus: clinical manifestations and prognostic significance. Ter Arkh. 2009;11:63-8. (In Russ.) [Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость. Терапевтический Архив. 2009;11:63-8].
- Krel P.E., Lopatkina T.N., Nikulina E.N. Modern therapy of chronic hepatitis C by assessment of the early virological response. Vrach. 2003;5:42-5. (In Russ.) [Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., Никулина Е.Н. Современная терапия хронического гепатита С с оценкой раннего вирусологического ответа. Врач. 2003;5:42-5].
- Garbuzenko D.V. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis. Pulmonologiya. 2006;1:103-6 (In Russ.) [Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. Пульмонология. 2006;1:103-6].
- Ivashkin V.T., Morozova M.A., Mayevskaya M.V. Hepatopulmonary syndrome: diagnosis, pathogenesis, clinical symptoms and methods of treatment. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii. 2008;12(2):12-7 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2008;12(2):12-7].
- Govorin A.V. Noncoronary myocardial injury. Novosibirsk.: The Science; 2014. (In Russ.) [Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: Наука; 2014].
- Sokolova N.A., Witkowski J.A., Govorin A.V. Role of some metabolic disorders in the development of cardiac arrhythmias in patients with acute poisoning with acetic acid. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2010;8:20-3 (In Russ.) [Соколова Н.А., Витковский Ю.А., Говорин А.В. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой. Сибирский Медицинский Журнал. 2010;8:20-3].

About the Authors:

Marina V. Chistyakova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy
Anatoly V. Govorin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy
Eugene V. Radaeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy

Сведения об авторах:

Чистякова Марина Владимировна – д.м.н., доцент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, ЧГМА
Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ЧГМА
Радаева Евгения Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ЧГМА

Возможные варианты изменений параметров центральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными уровнями цитокинов

Владимир Евгеньевич Куликов*, Татьяна Александровна Емелина,
Оксана Георгиевна Казакова, Ксения Владимировна Николаева,
Марат Эрикович Хапман, Марина Александровна Тонеева

Ульяновский государственный университет. Россия 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Цель. Изучить возможные варианты изменений структурно-функциональных параметров центральной гемодинамики при циррозах печени классов А, В, С по Child-Pugh для улучшения ранней диагностики внепеченочных осложнений.

Материал и методы. У 107 пациентов с циррозом печени вирусной этиологии классов А, В, С (Child-Pugh) с различными уровнями цитокинемией (интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) были изучены показатели центральной гемодинамики.

Результаты. При циррозе печени классов А и В значимых изменений параметров центральной гемодинамики не выявлено. При циррозе печени класса С отмечались значимые изменения левых и правых отделов сердца: утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до $12,9 \pm 1,3$ и $13,5 \pm 1,4$ мм, соответственно; увеличение левого предсердия до $43,1 \pm 4,7$ мм, дилатация правого желудочка до $38,6 \pm 4,1$ мм и легочной артерии до $35,7 \pm 3,1$ мм с повышением давления в ней до $35,7 \pm 3,1$ мм рт.ст. Частота и варианты изменений структурно-функциональных параметров центральной гемодинамики коррелируют со стадией компенсации цирроза печени и сывороточными уровнями цитокинов.

Заключение. Изменения параметров центральной гемодинамики при циррозе печени зависят от стадии его компенсации. Наиболее выраженные систоло-диастолические дисфункции миокарда отмечаются при циррозе класса С с более высоким уровнем портального давления и на фоне высоких сывороточных концентраций цитокинов. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка являются концентрическое его моделирование и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции.

Ключевые слова: цирроз печени, центральная гемодинамика, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа.

Для цитирования: Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г., Николаева К.В., Хапман М.Э., Тонеева М.А. Возможные варианты изменений параметров центральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными уровнями цитокинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):685-691. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-685-691>

Possible Changes in the Central Hemodynamics in Portal Hypertension due to Liver Cirrhosis of Viral Etiology with Different Levels of Cytokines

Vladimir E. Kulikov*, Tatiana A. Emelina, Oxana G. Kazakova, Ksenia V. Nikolaeva, Marat E. Hapman, Marina A. Toneeva
Ulyanovsk State University. Lva Tolstogo ul. 42, Ulyanovsk, 432017 Russia

Aim. To study possible variants of changes in structural and functional parameters of central hemodynamics in liver cirrhosis classes A, B, C (Child-Pugh) to improve the early diagnostics of extrahepatic complications.

Material and methods. Parameters of central hemodynamics were studied in 107 patients with liver cirrhosis of viral etiology classes A, B, C (Child-Pugh) with different levels of serum interleukins (interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha).

Results. Significant changes in the central hemodynamics parameters were not revealed in liver cirrhosis of classes A and B. In patients with liver cirrhosis of class C the following significant changes of the left and right heart were found: thickening of the interventricular septum and left ventricular posterior wall up to 12.9 ± 1.3 and 13.5 ± 1.4 mm respectively; increase in left atrium up to 43.1 ± 4.7 mm; right ventricular dilatation up to 38.6 ± 4.1 mm and pulmonary artery up to 35.7 ± 3.1 mm with an increase in pressure in it up to 35.7 ± 3.1 mm Hg. The rate and variants of changes in structural and functional parameters of central hemodynamics correlated with the stages of the liver cirrhosis compensation and the interleukins serum levels.

Conclusion. Changes in parameters of central hemodynamics in liver cirrhosis depends on the stage of compensation. The most pronounced systolic and diastolic myocardial dysfunctions were observed in cirrhosis Class C, with high levels of portal pressure and high concentrations of serum interleukins. Concentric remodeling of the left ventricular and isolated ventricular septal hypertrophy were the worst types of the left ventricular remodeling. These variants of ventricular geometry were accompanied by the most severe impairments of diastolic function.

Keywords: liver cirrhosis, central hemodynamics, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha.

For citation: Kulikov V.E., Emelina T.A., Kazakova O.G., Nikolaeva K.V., Hapman M.E., Toneeva M.A. Possible Changes in the Central Hemodynamics in Portal Hypertension due to Liver Cirrhosis of Viral Etiology with Different Levels of Cytokines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):685-691. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-685-691

Received / Поступила: 12.09.2016

Accepted / Принята в печать: 26.10.2016

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): kulikov69@bk.ru

Неуклонное прогрессирование портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности приводит к декомпенсации цирроза печени с развитием внепеченочных осложнений. Внепеченочные проявления болезни, проявляющиеся в различных сочетаниях, могут создавать общую клиническую картину системного заболевания, часто иметь ведущее значение и определять ее прогноз. Поэтому важными задачами научного исследования было не только изучение параметров центральной и портальной гемодинамик, но и проведение между ними корреляционной взаимосвязи [1, 2]. Буквально в течение последних десяти лет, в первую очередь на основании обобщения результатов эхокардиографических исследований, было сформировано понимание роли диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) в снижении насосной способности сердца. ДД ЛЖ является основой развития диастолической сердечной недостаточности, поэтому ее выявление является важным этапом ранней диагностики и прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 4]. При хронических заболеваниях печени с портальной гипертензией наблюдаются нарушения параметров гемодинамики не только в венозном (бассейны воротной и селезеночной вен), но и в артериальном (бассейны общей печеночной и верхней брыжеечной артерий) руслах. Венозный застой и дисфункция (вазодилатация или вазоконстрикция) в артериальном русле могут в достаточно большом числе случаев приводить к механизму ишемического поражения печени. На фоне ишемии печени происходит активация клеток Купфера, которые в ответ продуцируют провоспалительные цитокины, основным из которых является фактор некроза опухоли- α [5, 6].

Важное место в современной теории развития сердечной недостаточности отводится фактору некроза опухоли (ФНО- α) и в определенной мере – интерлейкинам (ИЛ). ФНО- α при своем патологическом действии может играть важную роль в патологии миокарда с развитием ХСН. При увеличении концентрации внутриклеточного кальция, синтеза реактивных форм кислорода, оксида азота, усилении экспрессии матриксных протеиназ, индукции апоптоза ХСН может развиваться за счет нарушения функции левого желудочка, гипертрофии миокарда и ремоделирования сердца. Поэтому перегрузка объемом крови и/или ишемия печени у данных категорий больных ведут к активации нейrogормонов, что в свою очередь приводит к дисфункции миокарда, структурному ремоделированию сердца с развитием ХСН [7, 8]. В связи с этим встает вопрос о возможности ранней диагностики как диастолической дисфункции сердца, так и начальной стадии диастолической ХСН у больных ХЗП, что может реально повлиять на количество тяжелых случаев ХСН, ибо

своевременное начало терапии ХСН может дать определенные результаты [9, 10].

Цель исследования: изучить возможные варианты изменений структурно-функциональных параметров центральной гемодинамики при циррозах печени классов А, В, С по Child-Pugh для улучшения ранней диагностики внепеченочных осложнений.

Материал и методы

Обследовано 107 [87 (81,3%) мужчин и 20 (18,7%) женщин] пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в возрасте от 30 до 69 лет. Среди них инфекцию HBV отмечена у 35,1% пациентов, инфекция HCV – у 46,1%, инфекция HBV+HCV – у 18,8%. На основании классификации циррозов печени по Child-Pugh пациенты с различными уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α были разделены на 3 группы. I группу составили больные (n=35) циррозом печени Child-Pugh класса А, II группу (n=37) – Child-Pugh класса В, в III группу вошли больные (n=35) циррозом печени Child-Pugh класса С. Для подтверждения диагноза цирроза печени, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Для соответствия индекса фиброза и цирроза печени по METAVIR и ISHAK использовалась классификационная счетная шкала (Bonacini). Сывороточные уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α определялись методом твердофазного «сэндвич» – варианта иммуноферментного анализа. Из исследования были исключены больные с пороками сердца и повышенным уровнем артериального давления (выше 3 степени).

Эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате «PHILIPS EPIQ 7G» (США) по методике [11]. Согласно Penn Convention определялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в систолу/диастолу, конечные систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры ЛЖ, а также размер левого предсердия (ЛП). Конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) вычислялись по формулам L. Teichholz (1996). Рассчитывались УО, фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ) ЛЖ. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и его гипертрофия (ГЛЖ) определялись на основании расчета по формуле «Пенн-куб» $ММЛЖ = 1,04 ((ТМЖПд + ТЗСЛЖд + КДР)^3 - (КДР)^3) / 13,6$ с индексацией к площади поверхности тела (иММЛЖ). Согласно Фрамингемскому исследованию за уровень ГЛЖ был принят критерий иММЛЖ, превышающий 134 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин.

Среди больных с нормальной величиной ММЛЖ выделялись следующие варианты ремоделирования ЛЖ:

- нормальная геометрия ЛЖ (I тип), когда относительная толщина межжелудочковой перегородки (ОТМЖП) = $2 \times \text{ТМЖПд} / \text{КДР}$ и относительная толщина задней стенки левого желудочка (ОТЗСЛЖ) = $2 \times \text{ТЗСЛЖд} / \text{КДР}$ были меньше 0,45

- концентрическое ремоделирование левого желудочка (II тип), когда ОТМЖП и ОТЗСЛЖ больше 0,45

- изолированная гипертрофия МЖП (III тип), когда ОТМЖП больше 0,45, а ОТЗСЛЖ меньше 0,45

- изолированная гипертрофия ЗСЛЖ (IV тип), когда ОТМЖП меньше 0,45, а ОТЗСЛЖ больше 0,45.

Геометрия концентрического типа ГЛЖ была разделена на две подгруппы: концентрическая ГЛЖ с дилатацией ЛЖ (VI тип) и концентрическая ГЛЖ без дилатации ЛЖ (VII тип).

Разделение проводилось на основании индекса КДР ЛЖ ($\text{КДР} / S$, где S – площадь поверхности тела). Если эта величина была больше 3,2 см/м² у женщин и 3,1 см/м² у мужчин, в этом случае признавалась дилатация ЛЖ и VI тип ремоделирования, при значении данных параметров ниже указанного уровня – VII тип ремоделирования без ГЛЖ.

Основными параметрами диастолической функции левого желудочка служили максимальная скорость раннего диастолического наполнения (пик Е), максимальная скорость наполнения в систолу предсердия (пик А), их отношение (Е/А), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). Оценка диастолической функции правого желудочка осуществлялась по параметрам трикуспидального кровотока. Измерялись показатели максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения ПЖ (пик Е) и в фазу систолы предсердия (пик А), рассчитывалось соотношение между пиками Е/А, время ускорения кровотока из желудочка (АТ), продолжительность изгнания крови из желудочка (ЕТ), отношение АТ/ЕТ. Выделялись три модели диастолической дисфункции желудочков – аномальной релаксации, псевдонормализации и рестриктивное нарушение расслабления. По аналогии с левыми отделами оценивалась систо-диастолическая функция правых отделов сердца. Диаметр основного ствола легочной артерии измерялся вместе с определением среднего давления в ней.

Статистический анализ. Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистик. Статистический анализ после группировки данных по вариационным рядам осуществлялся с учетом величины достоверности результатов при $p < 0,05$, а для характеристик рассеяния использовалась величина плотности Гаусса по величинам интерквартильного размаха (interquartile range - QR) как робастного аналога дисперсии ($E_{0,25;0,75} = X_{0,75-0,25}$)

с обязательным вычислением наличия «выбросов». В работе широко использовался многомерный регрессионный анализ. Для определения ранга и взаимосвязи между полученными признаками из многомерных методов нами использовался кластерный и факторный анализы. В данном случае визуализация данных осуществлялась с помощью метода двухходового кластерного объединения. Были использованы средние величины, в сравнительном анализе учитывался показатель $M \pm SD$ (M – средняя величина, SD – стандартное отклонение). Непосредственно статистическая обработка материала осуществлялась при помощи статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Изучение параметров центральной гемодинамики при развитии портальной гипертензии у пациентов с циррозами печени и с различными уровнями цитокинемией состояло из нескольких этапов. На первом этапе были изучены сывороточные уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α при циррозе печени классов А, В, С по Child-Pugh. Результаты представлены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что при циррозе печени в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6. При ЦП класса С пределы колебаний средних значений ИЛ-6 были выше референсных значений доноров.

На втором этапе были изучены структурно-функциональные параметры сердца при циррозе печени классов А, В, С. Характеристика структурно-функциональных параметров левых и правых отделов сердца при циррозе печени с различной степенью компенсации представлена в табл. 2.

Из результатов, представленных в табл. 2 видно, что если у пациентов с циррозом печени классов А, В значимых структурно-функциональных изменений выявлено не было, то при классе С отмечалось значимое изменение левых отделов сердца за счет увеличения ТМЖП, ЗСЛЖ, дилатации левого предсердия и увеличения ММЛЖ ($p < 0,05$). При этом значимого увеличения КДО не наблюдалось. Данная патология расценена как наличие концентрической ГЛЖ, которая наблюдалась в большей степени, и составила 79,4% случаев. Наличие эксцентрической ГЛЖ отмечалось у 15,9% пациентов, а вариант эксцентрической ГЛЖ с дилатацией ЛЖ регистрировался довольно редко (до 4,7% случаев). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ значимо не изменялась, но имела четкую тенденцию к повышению. Только у 17,4% больных наблюдалось значимое ($p < 0,05$) повышение ФВ ЛЖ и, вероятно, за счет развития гипердинамического синдрома, что часто имеет место при данной патологии. Также отмечалась тен-

Table 1. Serum cytokine levels in liver cirrhosis classes A, B and C

Таблица 1. Сывороточные уровни цитокинов при циррозе печени классов А, В и С

Цитокины	Статистические показатели				
	M±m	M	SD	Размах	Плотность Гаусса
Пациенты с циррозом печени класса А					
Косой вертикальный размер правой доли, мм					
ИЛ-2, пг/мл	1,83-2,32	1,94	0,17	0,49	0,34
ИЛ-6, пг/мл	5,15-9,32	6,45	0,91	4,17	0,97
ФНОα, пг/мл	1,23-3,15	2,32	0,61	1,92	0,99
Пациенты с циррозом печени класса В					
ИЛ-2, пг/мл	1,02-9,35	2,12	2,99	8,34	5,52
ИЛ-6, пг/мл	1,11-14,95	8,32	3,95	13,85	5,33
ФНОα, пг/мл	1,78-3,11	2,83	0,47	5,37	3,24
Пациенты с циррозом печени класса С					
ИЛ-2, пг/мл	1,04-8,39	2,46	2,41	7,35	4,27
ИЛ-6, пг/мл	9,94-25,21	13,31	4,96	15,24	7,94
ФНОα, пг/мл	1,74-7,11	3,29	1,82	1,33	0,80
Приведены значения при доверительном интервале (±)0,95					
M – средняя, SD – стандартное отклонение, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли					

Table 2. Structural and functional indicators of the heart in cirrhosis

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца при циррозе печени

Параметры	Цирроз печени			Норма
	Класс А	Класс В	Класс С	
Уровень портального давления, мм вод.ст.	238,2±26,6	265,3±34,6	316,9±43,6	113,0±4,4
ТМЖП (д), мм	9,89±1,4	12,3±1,5	12,9±1,3*	9,0±1,1
ЗСЛЖ, мм	9,92±1,9	11,9±1,7	13,5±1,4*	9,1±1,0
КДР ЛЖ, мм	49,9±2,4	50,9±4,8	53,9±7,1	48,5±2,9
КСР ЛЖ, мм	32,4±3,3	33,1±3,9	34,9±1,4	26,7±2,5
КДО ЛЖ, мл	128,1±3,9	131,4±5,9	134,1±6,9	120,6±4,4
Левое предсердие, мм	38,6±3,5	40,9±4,8	43,1±4,7*	33,7±1,9
Масса миокарда ЛЖ, г	202,3±31,4	238,8±29,4	267,3±33,9	193,4±21,6
Фракция выброса ЛЖ, %	69,9±7,8	70,8±8,8	74,1±11,1	66,4±2,7
Vmax E, см/с	65,8±13,4	69,8±16,5	70,1±15,4	76,1±15,6
Vmax A, см/с	68,1±15,3	70,9±16,1	71,9±13,1	57,2±9,8
Отношение E/V	0,97±0,5	0,96±0,6	0,95±0,8	1,36±0,4
Правое предсердие, мм				
длина	47,1±3,9	48,2±4,1	50,3±4,3	46,3±3,2
ширина	35,8±4,1	36,7±3,9	37,7±3,6	34,4±3,4
Правый желудочек, мм	32,3±3,4	34,1±4,2	38,6±4,1*	28,1±1,7
Легочная артерия, мм	30,4±2,7	32,1±2,9	35,7±3,1*	24,8±2,4
Среднее давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	17,6±5,1	23,9±4,8	25,8±4,9*	14,1±3,1
Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с нормой				
ЛЖ – левый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем				

денция к уменьшению времени изоволюмического расслабления и к повышению времени замедления потока раннего диастолического наполнения, что было характерно преимущественно для пациентов с циррозом печени класса С. При исследовании ДД ЛЖ у данной категории больных было выявлено, что наряду с гипертрофическим типом дисфункции (47,8%) наблюдался и псевдонормальный, с частотой 26,1%. В выборке пациентов с циррозом печени классов А, В преобладали лица с вариантами ремоделирования ЛЖ с нормальной величиной ММЛЖ, которые в общем составили 57,8%. При циррозе печени класса А значимых изменений функции сердца не было выявлено. Но вместе с тем у 14,1% пациентов отмечалось увеличение ОТС, ГЛЖ (ЗСЛЖ в пределах 12,0-13,0 мм) при нормальном КДО, что было расценено как концентрическая ГЛЖ. Кроме того, у 81,2% больных отмечалась диастолическая дисфункция ЛЖ гипертрофического типа. У пациентов с циррозом печени класса В при морфометрии прослеживалась динамика к утолщению МЖП (до $12,3 \pm 1,5$ мм), ЗСЛЖ (до $11,9 \pm 1,7$ мм) и увеличению массы миокарда (до $238,8 \pm 29,4$ г). Кроме того, у 34,6% больных отмечался псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ. У 43,6% больных констатировалась концентрическая ГЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ при портальной гипертензии наблюдалось даже при отсутствии его гипертрофии. Было выявлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ развиваясь у 87,3% больных циррозом печени, и не всегда являлась результатом его гипертрофии. В 12,7% случаях ДД ЛЖ наблюдалась у больных циррозом печени без признаков гипертрофии миокарда.

При оценке корреляций между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями сердца было выявлено, что наибольшая зависимость между максимальной линейной скоростью кровотока (ЛСК) в воротной вене (ВВ), максимальной ЛСК по общей печеночной артерии (ОПА) и параметрами центральной гемодинамики отмечалась у больных ЦП с наименьшими показателями ЛСК в ВВ и ОПА. Наибольшие коэффициенты корреляции между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями сердца отмечались между максимальной ЛСК по ВВ и отношением Е/А ЛЖ ($r=0,59$), между максимальной ЛСК в ОПА и Е/А ЛЖ ($r=0,69$). Полученные результаты указывают на то, что наибольшие структурно-функциональные изменения сердца наблюдаются при гипокинетическом типе кровотока и, следовательно, с наибольшим уровнем портальной гипертензии. Поэтому портальная гипертензия и ишемия печени у данной категории больных может протекать на фоне ДД левого и правого желудочков с наличием диастолической ХСН I-III ФК на основании классификации NYHA.

При изучении динамики структурно-функциональных показателей правых отделов сердца при циррозе печени с различной стадией компенсации портальной гипертензии было выявлено, что на фоне снижения компенсации заболевания отмечается изменение показателей гемодинамики в правых отделах сердца. Так, у пациентов с циррозом печени класса В на фоне нарушения гемодинамики ЛЖ нарушалась функция правых отделов сердца за счет тенденции к дилатации правого желудочка (ПЖ) и диаметра легочной артерии при давлении в ней $23,9 \pm 4,8$ мм рт.ст. При циррозе печени класса С было выявлено значимое изменение правых отделов сердца – расширение ПЖ и диаметра легочной артерии при давлении в ней $35,7 \pm 3,1$ мм рт.ст.

Тенденции к гипертрофии ПЖ сочетались с его ДД. Модель аномальной релаксации была выявлена у 26,3%, псевдонормализации – у 21,8% и рестриктивного нарушения расслабления – у 15,1% больных. Кроме того, была выявлена общая тенденция к уменьшению времени ускорения кровотока, к увеличению времени продолжительности изгнания крови из желудочка и снижению отношения АТ/ЕТ ($p<0,05$), что указывало на увеличение легочного сопротивления и наличие легочной гипертензии.

Кроме того, результаты эхографических расчетов были подтверждены морфометрическими исследованиями при аутопсии в 28,1% случаях. При данном сравнении расхождений между двумя методами выявлено не было. Так, при исследовании правых отделов сердца основным морфологическим критерием, подтверждающим наличие гипертрофии ПЖ, было увеличение желудочкового индекса более 0,62 ед., определяемое при раздельном взвешивании сердца. Также на основании параметров желудочкового индекса выделялись две степени гипертрофии ПЖ: низкая степень гипертрофии при индексе до 0,86, при индексе выше 0,86 – высокая степень гипертрофии. При гипертрофии ПЖ доля пораженных крупных и мелких ветвей легочной артерии составляла от 13,1% до 15,9%, индекс Фултона составлял менее 2. При ГЛЖ общий вес свободной стенки ЛЖ и МЖП составлял $221,9 \pm 10,1$ г, общий вес желудочков – $250,6 \pm 9,9$ г, а общий вес свободной стенки ПЖ – $63,6 \pm 8,8$ г.

Обсуждение

При циррозе печени встречались все типы геометрии ЛЖ. Как правило, их динамика зависела от стадии компенсации портальной гипертензии и могла прослеживаться поэтапно: нормальная геометрия ЛЖ → ремоделирование ЛЖ → изолированная гипертрофия МЖП (или задней стенки ЛЖ) → концентрическое ремоделирование ЛЖ → эксцентрическая ГЛЖ (без дилатации полости и с дилатацией полости ЛЖ) → концентрическая ГЛЖ. В случае эксцентрической ГЛЖ как

при отсутствии, так и при наличии дилатации полости ЛЖ в отличие от концентрической ГЛЖ одним из определяющих факторов развития ГЛЖ являлся размер полости ЛЖ, а не гипертрофия ее стенок. Причиной дилатации ЛЖ при эксцентрическом варианте ГЛЖ служили факторы объемной нагрузки, снижения периферического сопротивления, увеличения объема циркулирующей крови и фракция выброса. Процесс ремоделирования сердца охватывал не только его геометрическую форму, но и массу, причем ММЛЖ во всех вариантах ремоделирования ЛЖ (даже при условиях, когда он не выходила за границы нормы) превосходил аналогичную величину от группы контроля. Также процесс ремоделирования охватывал не только ЛЖ, но и левое предсердие, что в большей степени проявлялось при ЦП класса С. Увеличение переднезаднего размера левого предсердия до $43,1 \pm 4,7$ мм у данной категории пациентов было наиболее выраженным при концентрическом ремоделировании ЛЖ и концентрической ГЛЖ. Также при ЦП прослеживается зависимость нарушения диастолической функции ЛЖ от степени компенсации заболевания. Так у пациентов с ЦП класса С уменьшается доля нормальной модели релаксации ЛЖ, и одновременно увеличиваются показатели глубины и распространенности моделей нарушения релаксации, что подтверждается наличием рестриктивного типа нарушения релаксации ЛЖ. Анализ диастолической функции ЛЖ при циррозе печени показал, что при вариантах его ремоделирования без гипертрофии диастолическое наполнение ЛЖ наиболее страдает при изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки и/или концентрическом ремоделировании ЛЖ, а в случае развития ГЛЖ – при концентрическом ее варианте и в меньшей степени при эксцентрической ГЛЖ с дилатацией полости ЛЖ. Так, при гипертрофии миокарда и без нее отношение скоростей трансмитрального кровотока E/A составило в среднем $0,76$ и $1,1$, соответственно. При этом у больных с гипертрофией ЛЖ толщина перегородки коррелировала с отношением трансмитральных скоростей ($r = -0,68$; $p = 0,03$). На стадиях компенсации цирроза печени отмечаются различные структурно-функциональные изменения параметров сердца и, как следствие, развивается диастолическая ХСН. Кроме того, при циррозе печени может наблюдаться бессимптомная форма диастолической дисфункции ЛЖ с недиагностированной ХСН. В то же время необходимо отметить, что полученные данные не могут быть полностью экстраполированы на популяцию всех больных ЦП, ибо на специализированный прием приходят только те больные, у которых отмечаются нарушения функции печени с соответствующей симптоматикой. Тем не менее, выявление ранних признаков диастолической ХСН у данной категории больных является суще-

ственным этапом диагностики в целом и позволяет наметить пути к снижению частоты диастолической ХСН в будущем. Развитие систоло-диастолической дисфункции миокарда с развитием ХСН преимущественно наблюдается при циррозе печени класса С, с наличием выраженных изменений параметров гепатопортальной гемодинамики, на фоне высоких сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , превышающих референсные значения. Данную патологию в формировании ХСН при циррозе печени можно объяснить нарушением периферической гемодинамики. Возникающее вследствие неэффективности системной гемодинамики снижение перфузии тканей может сопровождаться развитием гипоксии, нарушением микроциркуляции, нейрогуморальной дисрегуляцией, что приводит к активации нейрогормонов, включая норадреналин, ангиотензин II, альдостерон, а также к активации цитокинов и оксида азота. Подтверждением влияния ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α при ишемии печени на развитие систоло-диастолической дисфункции сердца с развитием ХСН при циррозе печени является повышение их сывороточных уровней при циррозе в зависимости от стадий компенсаций, что подтверждается в работах [12–14]. Под влиянием нарушения диастолической функции ЛЖ, гипоксии и ишемии кардиомиоцитов, нейрогуморальной дисрегуляции и нарушения периферического сосудистого сопротивления формировалась преимущественно концентрическая ГЛЖ, что указывало на развитие систоло-диастолической дисфункции миокарда и, преимущественно, при циррозе печени класса С с более высокими уровнями портального давления. Данную патологию в формировании ХСН у данной группы больных также можно попытаться объяснить нарушением периферической гемодинамики. Возникающие вследствие неэффективности системной гемодинамики снижение перфузии тканей сопровождалось развитием гипоксии, нарушением баланса между свободнорадикальным окислением и антиоксидантной защитой, а также нарушением микроциркуляции. Грубые структурно-функциональные нарушения левых отделов сердца формировались за счет концентрического ремоделирования ЛЖ и изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки с развитием его диастолической дисфункции. Также со снижением компенсации цирроза печени и на фоне развития легочной гипертензии происходила структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка, дилатаций предсердия и ствола легочной артерии, а изменения диастолической функции желудочка формировались на фоне нарушения релаксации и псевдонормализации. На начальной стадии развития легочной гипертензии отмечалось уменьшение времени ускорения кровотока до $126,6 \pm 29,4$ мс и увеличение

времени продолжительности изгнания крови из желудочка до $291,1 \pm 36,4$ мс.

Заключение

Изменения параметров центральной гемодинамики при циррозе печени зависят от стадии его компенсации. Наиболее выраженные систоло-диастолические дисфункции миокарда отмечаются при циррозе класса С, с более высоким уровнем портального давления и на фоне высоких сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , превышающих референсные значения. При циррозе печени структурные изменения левых отделов сердца проявляются изменением массы миокарда желудочка, геометрией его полости и стенок, а также перегрузкой предсердия. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка являются концентрическое его моделирование и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегород-

ки. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции. В зависимости от стадии компенсации цирроза печени развивается легочная гипертензия и происходит структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка и дилатации предсердия. Признаками легочной гипертензии на ранней стадии развития можно считать уменьшение времени ускорения кровотока и увеличение времени продолжительности изгнания крови из желудочка.

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. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Kagramanova A.V., et al. Modern approaches to therapy of human with liver cirrhosis. *Farmateka*. 2012;13:88-93. (In Russ.) [Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Каграманова А.В., и др. Современные подходы к терапии больных циррозом печени. *Фарматека*. 2012;13:88-93].
2. Nazrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhanyan A.Kh., Raimov S.A. Peculiarity of development and leaking complication of liver cirrhosis in depending on ethiological factor. *Novosti Khirurgii*. 2013;4:45-50. (In Russ.) [Назыров Ф.Г., Девятлов А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. *Новости Хирургии*. 2013;4:45-50].
3. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic dysfunction as a manifestation of remodeling. *Сердечная Недостаточность*. 2002;4:190-5. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. *Сердечная Недостаточность*. 2002;4:190-5].
4. Dooley J.S., Lok A., Burroughs A.K., Heathcote J., eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 12th Edition. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
5. Mirodzhiev G.K., Avezov S.A., Giasov M.M., Abdullaeva Z.M. Interleukin-6 and nitrogen oxide in pathogenesis of portal hypertension and a decompensation of cirrhosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2012;1:47-53. (In Russ.) [Мироджеев Г.К., Авезов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. *Клиническая Медицина*. 2012;1:47-53].
6. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):421-5.
7. Chen T.A., Csoo T.Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:619-25.
8. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2010;43 Suppl. 1:122-30.
9. Chen T.A., Csoo T.Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;44(5):619-25.
10. Ivashkin V.T. Complications of portal hypertension at cirrhosis. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal*. 2009;10:74-6. (In Russ.) [Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. *Российский Физиологический Журнал*. 2009;10:74-6].
11. Mitkov V.V. Clinical guidelines for ultrasound diagnosis. Moscow: Vidar; 1996. (In Russ.) [Митков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар; 1996].
12. La Villa G., Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol Aspects Med*. 2008;29:113-9.
13. Nagano T., Yamamoto K., Matsumoto S., et al. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol*. 2010;19:422-6.
14. Köksal A.S., Köklü S., Ibic M. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatportal sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2009;52(12):3494-7.

About the Authors:

Vladimir E. Kulikov – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Tatyana A. Emelina – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Oxana G. Kazakova – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Xenia V. Nikolaeva – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, Doctor of Ultrasound Diagnostics Department, Ulyanovsk State University

Marat E. Napman – MD, PhD, Assistant, Chair of Biology, Ulyanovsk State University

Marina A. Toneva – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Doctor of Ultrasound Diagnostics Department, Ulyanovsk State University

Сведения об авторах:

Куликов Владимир Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Емелина Татьяна Александровна – аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Казакова Оксана Георгиевна – аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Николаева Ксения Владимировна – аспирант кафедры госпитальной терапии, врач отделения ультразвуковой

диагностики, Ульяновский государственный университет

Хапман Марат Эрикович – к.м.н., ассистент кафедры биологии, Ульяновский государственный университет

Тонеева Марина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, врач отделения ультразвуковой

диагностики, Ульяновский государственный университет

Резистентная артериальная гипертензия у пациентки с метаболическим синдромом

Оксана Михайловна Драпкина^{1*}, Юлия Салаватовна Сибгатуллина²

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

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

Представлен клинический случай резистентной артериальной гипертензии у пациентки с метаболическим синдромом, а также рассмотрены особенности артериальной гипертензии при метаболическом синдроме и особенности метаболического синдрома у женщин в пре- и постменопаузе. Понимание особенностей метаболического синдрома конкретно у женщин, а также особенностей артериальной гипертензии при метаболическом синдроме позволит улучшить результаты лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, метаболический синдром, блокаторы кальциевых каналов, лерканидипин.

Для цитирования: Драпкина О.М., Сибгатуллина Ю.С. Резистентная артериальная гипертензия у пациентки с метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):692-697. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-692-697>

Resistant Hypertension in a Patient with Metabolic Syndrome

Oksana M. Drapkina^{1*}, Julia S. Sibgatullina²

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

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

Clinical case of resistant hypertension in a patient with metabolic syndrome is presented. Features of hypertension in metabolic syndrome and features of metabolic syndrome in women of pre- and postmenopausal age are also considered. Understanding the features of metabolic syndrome in women, as well as features of hypertension and metabolic syndrome will improve the results of treatment in patients with resistant hypertension.

Keywords: hypertension, resistant hypertension, metabolic syndrome, calcium channel blocker, lercanidipine.

For citation: Drapkina O.M., Sibgatullina J. S. Resistant Hypertension in a Patient with Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):692-697. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-692-697

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): drapkina@bk.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 АГ служит причиной 7,5 миллионов (12,8%) случаев смерти во всем мире [1]. По прогнозам распространенность артериальной гипертензии к 2025 г. может достичь почти 30% [2].

По результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в России за 2012-2013 гг. возросла до 44% [3]. Почти у 40% взрослого населения Российской Федерации уровень артериального давления (АД) выше целевых значений, при этом каждый пятый не знает о наличии заболевания [4].

Особое внимание следует уделить резистентной АГ, которая встречается все чаще. Считается, что если всех больных АГ взять за 100%, то 30% пациентов для достижения целевых значений АД достаточно монотерапии, следующим 30% необходимо назначение двух препаратов от давления, еще 30% требуется трехкомпонентная терапия, а оставшиеся 10% относятся к той части пациентов, у которых достижение целевых уровней АД имеет трудности, так как тяжело поддается лечению (резистентная АГ) и требует тщательного подбора антигипертензивной терапии

Резистентной артериальной гипертензией называют состояние, при котором адекватная комбинированная терапия тремя антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик, в сочетании с из-

менением образа жизни и отказом от вредных привычек не приводит к достижению целевого уровня АД [5].

Имеются данные, что наличие у пациента таких факторов риска, как пожилой возраст и ожирение повышают риск АГ, плохо поддающейся терапии. Дополнительно увеличивают риск устойчивости АГ к лечению наличие у пациентов СД, заболевания почек и др. [5].

По результатам Фрамингемского исследования [6] причиной резистентной АГ является избыточная масса тела. Пациентов с хорошо контролируемым АД при индексе массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ было на треть меньше, чем с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует особенности ведения пациента с резистентной АГ.

В клинику поступила пациентка О. 44 лет с жалобами на повышение АД до 200/110 мм рт. ст., нестабильность цифр АД, и высокие его значения на фоне принимаемых антигипертензивных препаратов. Кроме того, пациентку беспокоили давящие боли в области сердца и одышка при обычной ходьбе, отеки голеней, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка длительно (около 20 лет) страдает гипертонической болезнью, последние 10 лет – стойкое повышение уровня АД. С 2007 г. выявлен СД 2 типа, по поводу чего принимает метформин 1000 мг 2 р/д (гликированный гемоглобин в настоящее время – 8%). Регулярно наблюдается в поликлинике по месту жительства и принимает назначенные терапевтом препараты. В последнее время также принимает лизиноприл 20 мг 2 р/д, небиволол 5 мг/сут, а также гидрохлоротиазид 50 мг/д. На этом фоне последние 2 мес отметила ухудшение состояния, когда АД стало стойко повышаться, несмотря на регулярный прием препаратов.

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности. Обращает на себя внимание чрезмерное развитие подкожно-жировой клетчатки, с преимущественной локализацией на животе (абдоминальное ожирение). Вес – 101 кг, рост – 158 см, ИМТ – $40,5 \text{ кг/м}^2$. Отечность голеней и стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, в нижних отделах с обеих сторон влажные незвучные хрипы. Частота дыхательных движений 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона над аортой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 в мин, дефицита пульса нет, АД 160/100 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенку пропальпировать не удалось. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный.

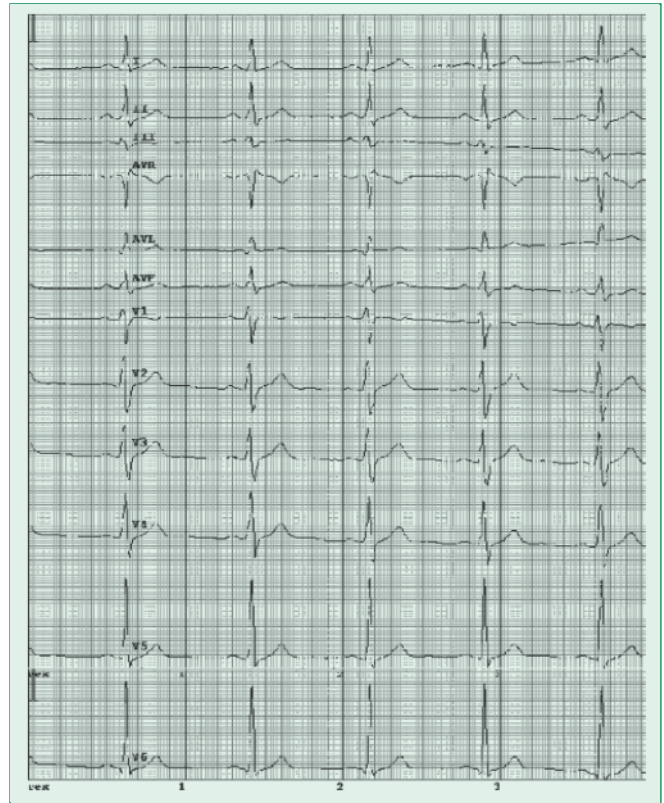


Figure 1. Electrocardiography of patient O.

Рисунок 1. Электрокардиография пациентки О.

При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови показатели в пределах нормы, СОЭ 15 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечается гиперхолестеринемия (7,58 ммоль/л), дислипотеинемия: липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,06 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 4,7 ммоль/л; липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) – 0,40 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 7,3. Уровень гипергликемии составил 12,24 ммоль/л.

При электрокардиографии (рис. 1): синусовый ритм с ЧСС=78 в мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. $P-Q = 0,12 \text{ с}$. $P = 0,08 \text{ с}$. $QRS = 0,09 \text{ с}$. $Q-T = 0,29 \text{ с}$. Признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова равен 38,4 мм).

При обзорной рентгенографии органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка и обогащение его за счет сосудистого компонента. Нельзя исключить наличие небольшого количества жидкости в плевральных полостях. Сердце расположено горизонтально, умеренно расширено в поперечнике в обе стороны. Аорта уплотнена, фрагментарно обызвествлена (рис. 2).

Результаты трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) представлены в табл. 1.

При ЭХО-КГ выявлены: незначительная дилатация левого предсердия (объем ЛП 60 мл). Правое предсердие (ПП) $4,0 \times 3,1 \text{ см}$, объем ПП 45 мл. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Индекс ММЛЖ 101 г/м^2



Figure 2. Chest X-ray of patient O.

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациентки О.

(норма у женщин до 95). Сократительная функция ЛЖ не нарушена. Уплотнение стенок аорты и створок аортального клапана, аортальной регургитации нет. Уплотнение фиброзного кольца и створок митрального клапана, митральная регургитация 0-1 степени. Трикуспидальная регургитация 0-1 степени. Систolicкое давление в легочной артерии (СДЛА) 26 мм рт. ст. Диастолическая дисфункция по 1 типу ($E=0,54$

Table 1. Results of the patient's transthoracic echocardiography

Таблица 1. Результаты трансторакальной эхокардиографии пациентки

Параметр	Результат	Референтные значения
Аорта, см	3,4	2,5-3,9
Левое предсердие, см	4,5	1,9-3,9
КДР ЛЖ, см	4,7	3,5-5,9
КСР ЛЖ, см	3,0	2,5-4,1
КДО ЛЖ, мл	102	60-190
КСО ЛЖ, мл	35	30-65
МЖП, см	1,2	0,6-1,1
ЗС ЛЖ, см	1,2	0,6-1,1
ФИ ЛЖ, %	66	52-75
КДР ПЖ, см	2,8	1,2-2,9
ММЛЖ, г	212	<225

КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ФИ – фракция изгнания, ПЖ – правый желудочек, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

м/с, $A=0,70$ м/с, $e=0,09$ м/с, $a=0,12$ м/с, $E/A=0,77$, $E/e=6$). Эпикардиальный жир 5,4 мм.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и поджелудочной железы, деформация и утолщение стенок желчного пузыря.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов обследования был поставлен клинический диагноз:

Сочетанные заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, очень высокий риск. Атеросклероз аорты. Сахарный диабет 2 типа, стадия компенсации.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, 3 ФК (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Экзогенно-конституциональное ожирение III ст. Стеатоз печени и поджелудочной железы. Деформация и утолщение стенок желчного пузыря.

Учитывая анамнез заболевания пациентки (неэффективность принимаемых препаратов) и наличия у нее метаболического синдрома и СД, было принято решение о назначении комбинированной терапии, в состав которой входили: блокатор кальциевых каналов, ингибитор АПФ, диуретик и β -блокатор (последовательность подбора антигипертензивной терапии и рассуждения по этому поводу рассмотрены в разделе «Обсуждение» данной статьи).

Таким образом полная терапия включала в себя следующие препараты:

- лерканидипин 10 мг 1 р/д, затем 20 мг 1 р/д;
- лизиноприл 20 мг 1 р/д;
- гидрохлоротиазид 50 мг утром три дня, далее замена на торасемид 2,5 мг, добавлен спиронолактон 25 мг 2 р/д;
- небиволол 5 мг 1 р/сут;
- ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 р/д;
- изосорбида динитрат 20 мг 2 р/д;
- метформин 1000 мг 2 р/д;
- аторвастатин 20 мг 1 р/д, далее 40 мг/сут.

Почему мы выбрали из всех антагонистов кальция (АК) именно лерканидипин?

Во-первых, АК третьего поколения имеют высокую тканевую селективность, благодаря чему они практически не влияют на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость. Наибольшую вазоселективность среди АК третьего поколения имеет лерканидипин.

Во-вторых, лерканидипин отличается от других АК тем, что у него очень незначительное отрицательное инотропное действие. Учитывая высокую вазоселективность и незначительное кардиодепрессивное действие, лерканидипин из имеющихся АК можно считать самым безопасным для лечения АГ.

В-третьих, лерканидипин обладает выраженным сосудорасширяющим действием, что говорит о высокой антигипертензивной эффективности. При приеме данного препарата происходит значительное, но равномерное снижение АД. Однако при этом практически не изменяются ЧСС и ударный объем. Учитывая вышеописанные особенности лерканидипина, использование данного препарата считается более предпочтительным для лечения АГ у пациентов с СД и/или метаболическим синдромом [6].

На фоне проводимой комбинированной терапии состояние пациентки улучшилось, стабилизировался уровень АД, достигнуто целевое АД (125-130/90 мм рт.ст.), при ЧСС 62-64 уд./мин, уменьшились отеки голеней, нивелировали застойные явления в легких, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Обсуждение

Особенность описанного клинического случая состоит в том, что подобных пациентов в клинической практике немало, а проблема резистентной АГ на сегодняшний день, к сожалению, малоизученна, и имеет место необходимость проведения исследований на эту тему. Пациентов с резистентной АГ достаточно много, и, конечно, такая категория пациентов требует особого внимания к себе в плане профилактики, диагностики и, особенно, подбора терапии и тактики лечения.

Особенности диагностики резистентной артериальной гипертензии

При обращении пациента с резистентной АГ, прежде всего, необходимо исключить так называемую псевдорезистентность, а также вторичные причины высокого АД. Нашей пациентке амбулаторно мониторировалось АД, чтобы исключить «гипертензию белого халата»; исключалась возможность наличия причин вторичного повышения (стеноз почечных артерий, паренхиматозные заболевания почек, обструктивное ночное апноэ, первичный альдостеронизм; коарктация аорты, феохромоцитома, болезнь Кушинга, гиперпаратиреозидизм, опухоль головного мозга).

Для диагностики МС мы пользовались разработанной в 2009 г. диагностической концепцией метаболического синдрома (МС) [1]. Выделяют 5 признаков МС (выделенный курсивом текст – наличие у нашей пациентки):

1. абдоминальное ожирение (объем талии >80 см для женщин и >94 см для мужчин европейского происхождения; у нашей пациентки – 105 см);

2. уровень АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. (исходно у нашей пациентки цифры АД составляли 140-150/90-100 мм рт.ст., достигая 200/100 мм рт.ст.);

3. уровень холестерина ХС ЛПВП < 1,3 ммоль/л для женщин и < 1,0 ммоль/л для мужчин (у нашей пациентки 1,06 ммоль/л);

4. уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;

5. уровень глюкозы в венозной плазме, взятой натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (у нашей пациентки 12,24 ммоль/л).

Если у пациента выявлены любые 3 критерия из числа перечисленных выше, то наличие у пациента МС считается подтвержденным [7]. У нашей пациентки – 4 критерия, что подтверждает наличие МС.

Патогенез артериальной гипертензии при метаболическом синдроме

У пациентов с метаболическим синдромом снижена эффективность антигипертензивных препаратов. Это можно объяснить с точки зрения патогенеза.

Патофизиологическая связь между висцеральным ожирением и резистентной АГ основана на нарушении сбалансированной работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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. Сдавление мозгового вещества почек избыточной жировой тканью может также способствовать задержке натрия [8].

Известно также, что при ожирении и МС повышается активность симпатической нервной системы. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) показано, что с увеличением окружности талии и ИМТ повышается экскреция норадреналина с мочой, и также увеличивается секреция ренина почками [9].

Повышает симпатические влияния в организме еще один медиатор – альдостерон, повышение концентрации которого в плазме приводит к дисфункциям нервной и сердечно-сосудистой систем, что приводит к развитию АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), а также к прогрессированию хронической болезни почек. Важно и то, что у больных с резистентной АГ по сравнению с нормотониками часто отмечается повышение уровня альдостерона в плазме и экскреции альдостерона с мочой, а также увеличение ОЦК [10].

В свою очередь повышенный уровень альдостерона плазмы является значимым фактором риска метаболического синдрома [11]. Снижение веса у больных ожирением ведет к снижению концентрации альдостерона в плазме.

Таким образом, АГ – важнейшее звено патогенеза МС. Течение АГ при МС отличается большей резистентностью к антигипертензивным препаратам и более ранним поражением органов-мишеней. Монотерапия чаще всего в данном случае не эффективна и не

позволяет достичь целевых значений, поэтому лечение сразу начинают с комбинации препаратов.

Назначая антигипертензивную терапию, необходимо учитывать некоторые особенности: влияние гипотензивных препаратов на уровень глюкозы и мочевой кислоты, инсулинорезистентность, липидный спектр; необходимость назначения сразу трех и более препаратов от давления.

Особенности метаболического синдрома у женщин

В организме женщины в период перименопаузы происходят следующие изменения [12]:

1. Снижается продукция эстрогенов фолликулярным аппаратом яичников, но продолжается секреция их андрогенных предшественников в строме. В постменопаузальный период яичники секретируют в кровоток примерно 50% тестостерона и 30% андростендиона.

2. Снижается андрогенная функция надпочечников, и гипофиз трансформируется в «постменопаузальный».

В связи со снижением уровня эстрогенов повышается уровень общего холестерина, ЛПНП, и, что более важно – снижается содержание ЛПВП при повышении уровня триглицеридов.

Недостаток эстрогенов влияет и на обмен глюкозы и инсулина. Если рассмотреть обмен инсулина, то в постменопаузе отмечается гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, центральное (андроидное) ожирение. Инсулин способствует накоплению липидов, пролиферации гладкомышечных волокон артериальной стенки, снижает фибринолитическую активность крови. В постменопаузе увеличивается частота диабета 2 типа, а за счет инсулинорезистентности происходят атерогенные изменения в эндотелии сосудов, что может привести к изменению эластичности сосудов и, следовательно, к гипертензии. При СД значительно увеличивается риск резистентной АГ, и само по себе наличие СД требует достижения более низких целевых цифр АД. По данным многочисленных клинических исследований для успешного контроля АД у пациентов с СД чаще назначается комбинированная терапия – от 3 до 4-5 препаратов [13].

Врачи-кардиологи и эндокринологи во всем мире считают необходимым всем больным с МС назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [14]. Известно, что именно у иАПФ и БРА доказана способность уменьшать инсулинорезистентность [15], снижать риск возникновения СД 2-го типа [16], улучшать гликемические показатели [16]. В исследовании APIDO отмечено, что некоторые БРА способны уменьшать выраженность абдоминального ожирения. У пожилых пациентов с изолированной систолической АГ, сочетающейся с СД 2-го типа, АК лучше других препаратов от давления снижают риск инсульта [16]. Нашей

пациентке назначение двух антигипертензивных препаратов не позволяло достичь целевого уровня АД, поэтому следующим этапом подбора терапии было назначение оптимальной тройной комбинации: иАПФ/БРА+АК+диуретик, либо иАПФ/БРА+АК+бета-адреноблокатор (ББ). Такую комбинацию применяют особенно в случае наличия у пациентов еще и ИБС или ХСН. Однако на этом этапе также не был достигнут целевой уровень АД. У пациентов с МС, протекающим с резистентной АГ, проводят гипотензивную терапию, в которую входят от 4 до 6 антигипертензивных препаратов: иАПФ или БРА, АК, диуретик, ББ [16].

В исследовании PATHWAY-2 (2015) доказано, что спиронолактон в дозе 25-50 мг/д эффективно снижает АД у пациентов с устойчивой АГ и является эффективным препаратом для лечения резистентной АГ [17].

Таким образом, учитывая имеющуюся на данный момент доказательную базу, для лечения нашей пациентки была выбрана комбинация препаратов иАПФ+АК+диуретик+ББ. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, стабилизировалось АД, достигнуто целевое АД (125-130/90 мм рт. ст.), уменьшились отеки голеней, нивелировали застойные явления в легких, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Заключение

Таким образом, приведенное наблюдение показывает, что пациенты с резистентной АГ, сочетающейся с метаболическим синдромом и СД 2 типа, часто встречаются в практике врача и требуют особого внимания к себе в плане профилактики, диагностики и, особенно, подбора терапии и тактики лечения. Проблема резистентной АГ на сегодняшний день, к сожалению, малоизученна, поэтому необходимо проведение исследований на эту тему.

Интерес к резистентной АГ постепенно начал развиваться. Очень мало данных о распространенности этого заболевания, нет четких клинических рекомендаций по лечению заболевания, так же, как и четких стандартов обследования этих пациентов, с чем может быть связана гиподиагностика вторичных АГ. Один из самых важных моментов – подбор антигипертензивной терапии в лечении больных резистентной АГ, сочетающейся с МС. Правильно подобранная комбинация антигипертензивных препаратов у данной группы пациентов помогает снизить риск смерти и острых сосудистых событий, а также способствует уменьшению ИР (основного фактора патогенеза МС).

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

Disclosures. Help in the publication of this article was provided by RUSFIK, that did not affect the authors' own opinions

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. Boytsov S.A., Balanova J.A., Shalnova S.A. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to ESSE study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014;14(4):4-14. (In Russ.) [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 Терапия и Профилактика*. 2014;14(4):4-14].
4. Oganov R.G., Timofeev T.N., Koltunov I.E. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The federal monitoring results of 2003-2010. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(1):9-13. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Тимофеев Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(1):9-13].
5. 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.
6. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P., et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
7. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A., et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404.
8. Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Dedov J.S., et al. Lercanidipine - a new generation calcium antagonist of the third: Clinical Pharmacology and application experience in the treatment of hypertension. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2006; 20: 14-7. (In Russ.) [Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Дедова И.С., Шаипова А.М., Тарыкина Е.В. Лерканидипин – новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;20:14-7].
9. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
10. 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.
11. 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;35(12):1185-92.
12. 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.
13. Ahimastos A.A. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension*. 2005;45:1194-9.
14. Belotserkoteva L.D., Kovalenko L.V., Korneeva E.V., et al. Features of the metabolic syndrome in women in different periods of life. Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya; 2010. (In Russ.) [Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. М.: Академия Естествознания; 2010].
15. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes - 2015. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:1-93.
16. 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.
17. Bryan Williams, Tom MacDonald and Morris Brown on behalf of the PATHWAY Investigators. The Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy PATHWAY Optimal Treatment of Drug Resistant Hypertension PATHWAY-2 Principal Results 2015.

About the Authors:

Oxana M. Drapkina - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Work, Head of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine
Julia S. Sibgatullina - MD, Resident, Chair of Propaedeutics of Internal Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, первый зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ
Сибгатуллина Юлия Салаватовна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Стентирование «незащищенного» ствола левой коронарной артерии при проксимальной хронической окклюзии правой коронарной артерии

Дарья Сергеевна Чигидинова*, Борис Александрович Руденко,
Артем Сергеевич Шаноян, Фирдавс Баходурович Шукуров

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

Стенозирование основного ствола левой коронарной артерии (ОСЛКА) является самым грозным атеросклеротическим поражением коронарного русла ввиду своей значимости. Прогноз для пациентов с гемодинамически значимым поражением ОСЛКА – неблагоприятный и сопряжен с высокой летальностью. Гемодинамически значимое поражение ОСЛКА является абсолютным показанием к реваскуляризации миокарда с наивысшим классом рекомендаций и уровнем доказательности. В данной статье приводится клинический пример баллонной ангиопластики со стентированием «незащищенного» ствола левой коронарной артерии в сочетании с проксимальной окклюзией правой коронарной артерии.

Ключевые слова: основной ствол левой коронарной артерии, стентирование, клинический пример, реваскуляризация миокарда, «незащищенный» ствол левой коронарной артерии.

Для цитирования: Чигидинова Д.С., Руденко Б.А., Шаноян А.С., Шукуров Ф.Б. Стентирование «незащищенного» ствола левой коронарной артерии при проксимальной хронической окклюзии правой коронарной артерии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):698-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-698-702>

Stenting of "Unprotected" Left Main Coronary Artery with Concomitant Proximal Chronic Occlusion of the Right Coronary Artery

Daria S. Chigidinova*, Boris A. Rudenko, Artem S. Shanoyan, Firdavs B. Shukurov

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

Stenosis of the left main coronary artery (LMCA) is the most formidable atherosclerotic coronary artery disease due to its importance. The prognosis in patients with significant hemodynamic lesion of LMCA is unfavorable and associated with high mortality. LMCA disease is an absolute indication for myocardial revascularization with the highest class of recommendation and level of the evidences. This article provides a clinical case of balloon angioplasty with stenting of "unprotected" LMCA with concomitant proximal occlusion of the right coronary artery.

Keywords: left main coronary artery, stenting, clinical example, myocardial revascularization, "unprotected" left main coronary artery.

For citation: Chigidinova D.S., Rudenko B.A., Shanoyan A.S., Shukurov F.B. Stenting of "Unprotected" Left Main Coronary Artery with Concomitant Proximal Chronic Occlusion of the Right Coronary Artery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):698-702. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-698-702

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

Введение

Стенозирование основного ствола левой коронарной артерии (ОСЛКА) выявляется у 11% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и является самым грозным атеросклеротическим поражением коронарного русла ввиду своей значимости [1,2]. Ствол ЛКА обеспечивает кровоснабжение 75% массы левого желудочка у пациентов с «правым» или «сбалансированным» типом кровоснабжения и 100% – в случае «левого» типа [3]. Известно и доказано, что степень поражения ОСЛКА наряду с показателями сократительной способности миокарда левого желудочка являются основными факторами, определяющими выживаемость пациентов с ИБС [4]. Гемодинамически значимым счи-

тается уменьшение просвета ОСЛКА более чем на 50%, и такие пациенты имеют высокий риск смерти, развития дисфункции левого желудочка и жизнеугрожаемых аритмий [5]. Jotsman M.S. с соавт. образно называли ствол левой коронарной артерии «артерией внезапной смерти» [6].

Прогноз для пациентов с гемодинамически значимым поражением ОСЛКА, получающих консервативную терапию без хирургического лечения – неблагоприятный и сопряжен с высокой летальностью. По данным ряда исследований трехлетняя смертность у пациентов с поражением «незащищенного» ОСЛКА, получающих только консервативное лечение, составляет до 50% («незащищенным» стволом левой коронарной артерии принято считать бассейн левой коронарной артерии, не защищенный работающим коронарным шунтом) [7]. Гемодинамически значимое поражение ОСЛКА являет-

Received / Поступила: 24.10.2016

Accepted / Принята в печать: 09.11.2016

ся абсолютным показанием к реваскуляризации миокарда с наивысшим классом рекомендаций и уровнем доказательности [4]. Долгое время основным методом реваскуляризации миокарда при стенокардии локализации атеросклеротического поражения коронарного русла была операция коронарного шунтирования (КШ). При прочих равных условиях реваскуляризация миокарда по сравнению с консервативной медикаментозной терапией повышала шансы пациентов на выживаемость в 3,5 раза [8].

В последние годы эндоваскулярные коронарные вмешательства продемонстрировали сопоставимые с операцией КШ эффективность и безопасность в лечении данной группы больных [9]. Во многом это связано с внедрением в широкую клиническую практику стентов с антипролиферативным покрытием, препятствующих развитию повторного сужения (рестеноза), совершенствованию техники стентирования, а также развитию внутрисосудистых методов визуализации, таких как внутрисосудистое ультразвуковое исследование и (или) оптическая когерентная томография, дополняющих ангиографию. Так, исследование SYNTAX показало, что через 5 лет наблюдения у больных с низким (<22 баллов по шкале SYNTAX SCORE) и средним риском (от 22 до 32 баллов) частота развития MACCE в группах чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и КШ была идентичной [9].

Ниже мы приводим клинический пример успешного эндоваскулярного лечения пациента с 99% стенозом «незащищенного» ОСЛКА и окклюзией правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальном сегменте, с изначально правым типом коронарного кровоснабжения.

Клинический случай

Пациент К., 44 года, поступил с клиникой стенокардии напряжения III ФК. Из анамнеза известно, что в 2005 г. пациент перенес инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка с развитием атриовентрикулярной блокады III степени с последующей имплантацией двухкамерного кардиостимулятора с частотной адаптацией. Коронарная ангиография и реваскуляризация не проводились, клиника стенокардии напряжения в послеоперационном периоде отсутствовала. За 2 мес до настоящей госпитализации пациент стал отмечать появление загрудинных болей при минимальных физических нагрузках.

При обследовании по данным эхокардиографии выявлены выраженный кальциноз корня восходящего отдела аорты; утолщение и кальциноз створок аортального клапана; дилатация всех камер сердца, значительное снижение глобальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 22% (по методу Симпсона); диффузный гипокинез, наи-

более выраженный (до акинеза) по задней, нижней (диафрагмальной) стенкам ЛЖ и задней части межжелудочковой перегородки (МЖП). Аортальная недостаточность – от небольшой до умеренной степени выраженности (1-2 степени). Конечнo-диастолический размер левого желудочка – 6,7 см. Конечнo-диастолический объем левого желудочка – 226 мл. Уплотнение створок митрального клапана. Митральная регургитация умеренно выраженная (2 степени). Трикуспидальная регургитация 1 степени.

При селективной коронарной ангиографии были выявлены: изначальный тип кровоснабжения – правый; 80% стеноз в теле ОСЛКА, 80% бифуркационный стеноз (Medina 1, 1, 1,) в терминальном отделе ОСЛКА; 80% стеноз в устье передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ); субтотальный стеноз в устье огибающей ветви (ОВ) с кровотоком TIMI-2; окклюзия ПКА в проксимальном сегменте, постокклюзионные отделы хорошо заполняются по межсистемным коллатералям (рис. 1).

Syntax Score I=29 (шкала оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий); Syntax Score II для КШ=2,6% [комбинация анатомических и клинических факторов (возраста, клиренса креатинина, функции ЛЖ, пола, хронической обструктивной болезни легких и заболевания периферических сосудов), которая прогнозирует долгосрочную смертность у пациентов с трехсосудистым поражением или поражением ствола ЛКА]; для ЧКВ=11,6% (скорость клубочковой фильтрации СКД-EPI 104 мл/мин/1,73м², отсутствие хронической обструктивной болезни легких и периферического атеросклероза); EuroSCORE II=1,9% (шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования).

По заключению кардиохирурга в данном случае риск АКШ является крайне высоким. Так как количество баллов Syntax Score I соответствовало среднему риску, пациенту рекомендовано проведение реваскуляризации миокарда методом баллонной ангиопластики со стентированием основного ствола левой коронарной артерии в максимально короткие сроки.

Проведена коронарная ангиопластика и стентирование основного ствола с переходом на огибающую ветвь и переднюю межжелудочковую ветвь по технике «Culotte». Учитывая высокий риск кровотечения, антикоагулянтная поддержка операции осуществлялась бивалирудином. Двойная антиагрегантная терапия включала клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Операция проводилась правым феморальным доступом с использованием проводникового катетера 7Fr. В левую общую бедренную артерию превентивно установлен интродюсер на случай снижения гемодина-

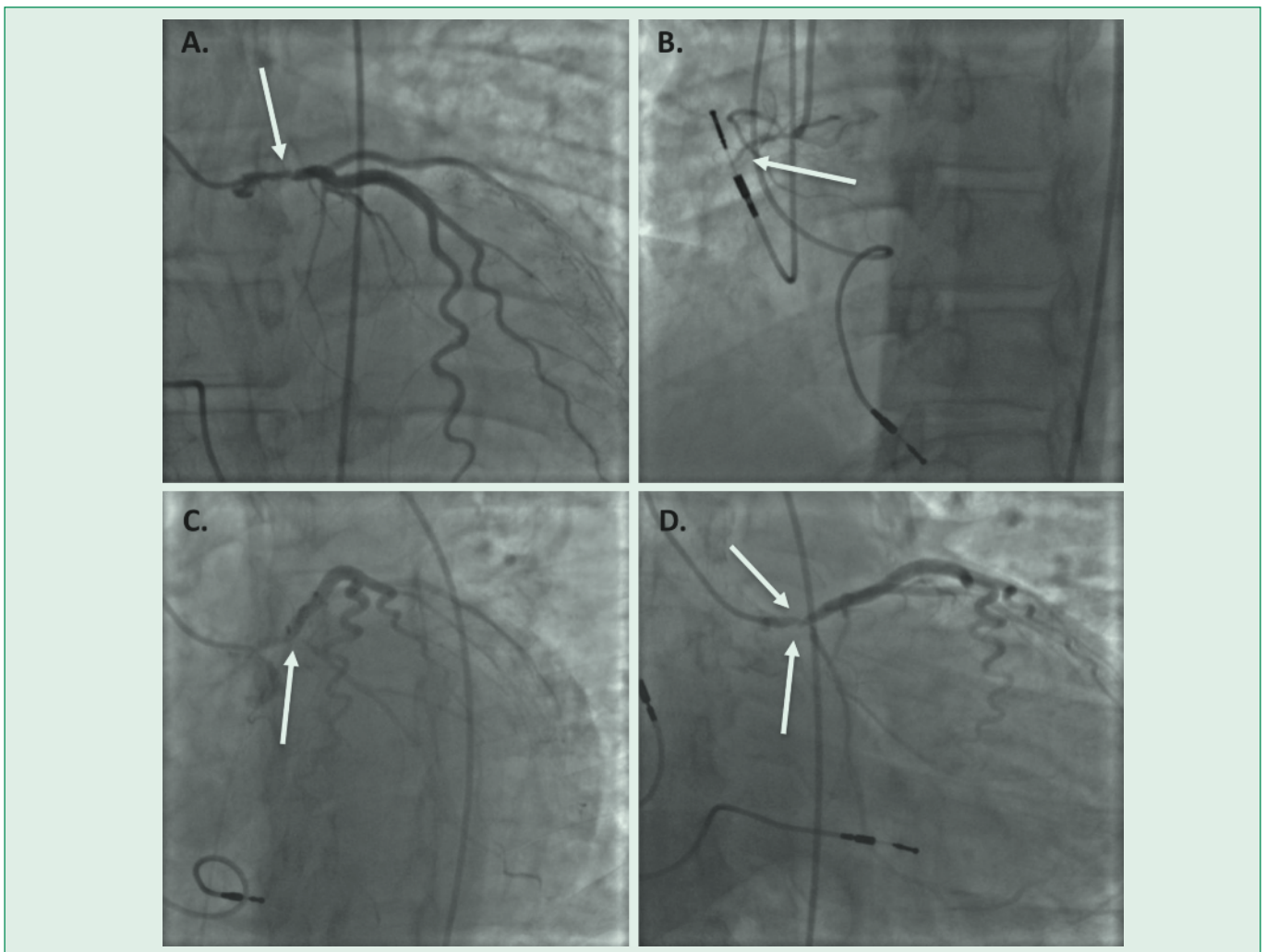


Figure 1. Selective coronary angiography in patient K

Рисунок 1. Селективная коронарная ангиография пациента К

A. 80% stenosis of the left main coronary artery (arrow); **B.** occlusion of the right coronary artery in proximal segment (arrow); **C.** subtotal ostial stenosis of the left circumflex coronary artery (arrow); **D.** 80% bifurcation stenosis (Medina 1,1,1) in the terminal portion of the left main coronary artery and 80% ostial stenosis of the left anterior descending artery (arrows)
A. 80% стеноз в теле ОСЛКА (стрелка); **B.** окклюзия ПКА в проксимальном сегменте (стрелка); **C.** субтотальный стеноз в устье огибающей ветви (стрелка); **D.** 80% бифуркационный стеноз (Medina 1,1,1) в терминальном отделе ОСЛКА и 80% стеноз в устье передней межжелудочковой ветви (стрелки)

мических показателей и необходимости налаживания баллонной внутриаортальной контрпульсации. Первым этапом позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием эверолимус 2,75×20 мм из ОВ в ОСЛКА. Вторым этапом позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием эверолимус 3,5×16 мм из ОСЛКА в ПМЖВ, с последующей «kissing»-дилатацией баллонными катетерами 3,25×20 мм и 3,0×20 мм. Финальным этапом операции осуществлялась проксимальная оптимизация стента баллонным катетером 5×15 мм (рис. 2).

Во время операции пациент жалобы на ангинозные боли не предъявлял, нарушения ритма и проводимости сердца не зафиксированы, гемодинамические показатели оставались стабильными, явления недостаточности кровообращения не нарастали.

В раннем послеоперационном периоде в состоянии пациента отмечена существенная положительная динамика – боли в грудной клетке не возникали, в том числе на фоне расширения режима двигательной активности (подъем по лестнице на 4 лестничных пролета). Клинические проявления сердечной недостаточности не нарастали.

Больной находится под динамическим наблюдением. На плановом контрольном осмотре через 3 мес клиники стенокардии напряжения не отмечалось, ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ составила 32%.

Для подобных пациентов, со сниженной ФВ ЛЖ, с многососудистым поражением коронарных артерий с вовлечением ОСЛКА в сочетании с окклюзией ПКА предпочтительным методом реваскуляризации является операция АКШ. Однако с технической эволюцией

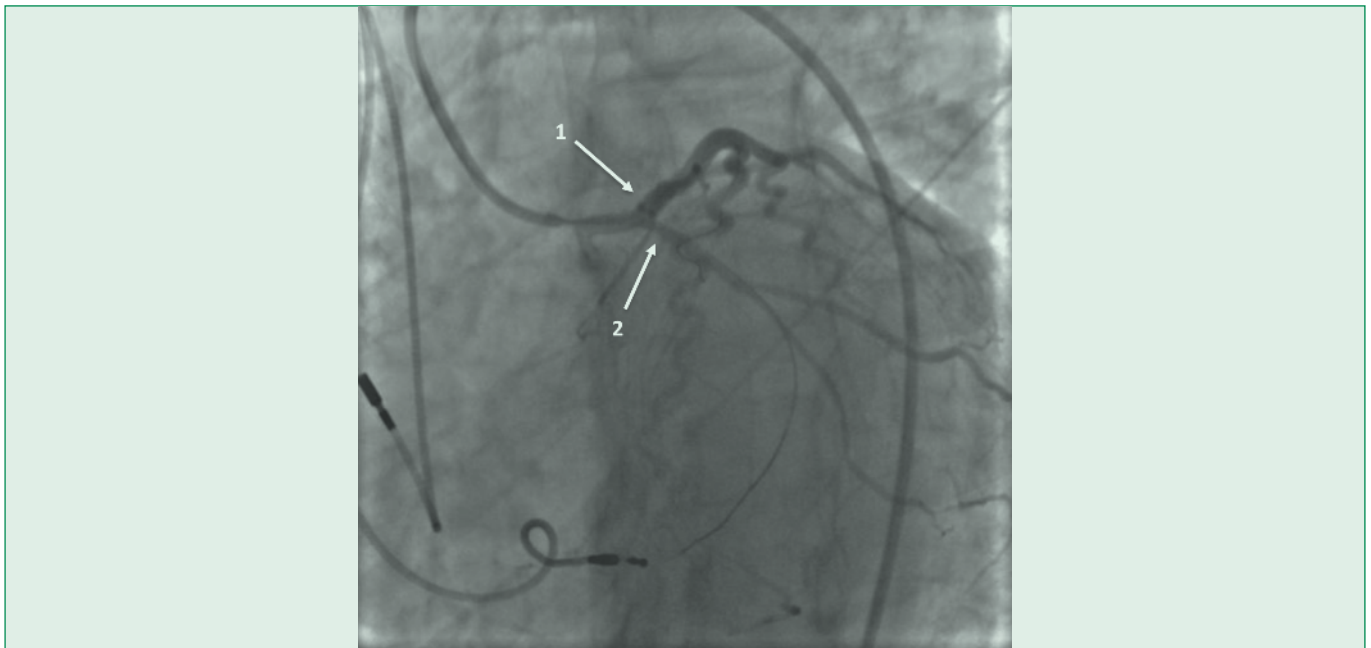


Figure 2. The final stage of the operation in patient K
Рисунок 2. Финальный этап операции у пациента К

On the control coronary angiographic images: stents in the left circumflex coronary artery **(1)** and in the left anterior descending artery **(2)** are fully straightened, signs of dissection and residual stenosis are absent. TIMI blood flow 3

На контрольной съемке стенты из ОВ в ОСЛКА **(1)** и из ОСЛКА в ПМЖВ **(2)** полностью расправлены, признаков диссекции нет, остаточных стенозов нет. Кровоток в артериях TIMI-3

эндоваскулярного инструментария и методик бифуркационного стентирования коронарных артерий рентгенэндоваскулярное лечение становится все более безопасным и эффективным, особенно у больных с низкой ФВ ЛЖ.

По результатам пятилетнего наблюдения в многоцентровом исследовании MAIN-COMPARE достоверной разницы между методами лечения в отношении риска смерти или комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, cerebrovasculary complications) выявлено не было, несмотря на более высокий уровень повторных реваскуляризаций в группе ЧКВ [10, 11].

Chieffo и соавт. [12, 13] в одноцентровом нерандомизированном исследовании за 5 лет наблюдений так-

же не выявили достоверной разницы в отношении сердечной смерти и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, повторная реваскуляризация целевого сосуда также чаще выполнялась больным, перенесшим ЧКВ.

На данном клиническом примере показано, что баллонная ангиопластика со стентированием «незащищенного» ствола ЛКА в сочетании с проксимальной окклюзией ПКА может быть альтернативой операции АКШ при невозможности ее выполнения.

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. Park S.J., Park S.W. Hong M. et al. Longterm (three year) outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function. Am J Cardiol. 2003;91:12-6.
2. Chieffo A., Orlic D., Airoldi F. Early and midterm results of Cypher stents in unprotected left main. J Am Coll Cardiol. 2004;43(5):1116-8.
3. Barbarash O.L., Polikutina O.M., Tavlueva E.V. et al. The defeat of the main left coronary artery: view of cardiologist. Kreativnaya Kardiologiya. 2015 (2): 5-15 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Поликутина О.М., Тавлуева Е.В. и др. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога. Креативная Кардиология. 2015;(2):5-15].
4. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(4):517-92.
5. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. Eur Heart J. 2012;33(1):36-50.
6. Jotsman M.S., Lewis B.S., Bahst A. Obstruction of the LMCA -the artery of sudden death. S Afr. Med J. 1973; 47:641-4.
7. Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. Eur Heart J. 2012;33(1):36-50b.
8. Kuznetsov V.A., Bessonov I.S., Zyryanov I.P. et al. Clinical and functional characterization and treatment of patients with lesions of the left main coronary artery in clinical practice. Kardiologiya. 2014; 1: 55-60 (In Russ.) [Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Зырянов И.П. и др. Клинико-функциональная характеристика и лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в реальной клинической практике. Кардиология. 2014;1:55-60].
9. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet 2013;381(9867):629-38.
10. Seung K.B., Park D.W., Kim Y.H. et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. N Engl J Med. 2008;358:1781-92.
11. Park H.S., Ahn T., Chae I.H. et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. J Am Coll Cardiol. 2010;56:117-24.
12. Chieffo A., Morici N., Maisano F. et al.: Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. Circulation. 2006;113:2542-7.
13. Chieffo A., Magni V., Latib A. et al. 5-year outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass graft for unprotected left main coronary artery lesions the Milan experience. JACC Cardiovasc Interv. 2010;3:595-601.

About the Authors:

Daria S. Chigidinova – MD, 2-year Resident, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine
Boris A. Rudenko – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine
Artem S. Shanoyan – MD, Chief of Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine
Firdavs B. Shukurov – MD, Doctor, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Чигидинова Дарья Сергеевна – ординатор 2 года, отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ
Руденко Борис Александрович – д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ
Шаноян Артем Сергеевич – к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ
Шукуров Фирдавс Баходурович – врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГНИЦ ПМ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения

Сергей Анатольевич Бойцов¹, Михаил Михайлович Лукьянов^{1*},
Елена Вячеславовна Платонова¹, Владимир Михайлович Горбунов¹,
Светлана Викторовна Романчук², Ольга Анатольевна Назарова²,
Ольга Анатольевна Белова², Екатерина Александровна Кравцова²,
Павел Яковлевич Довгалецкий³, Николай Викторович Фурман³,
Александра Александровна Миронова³, Полина Владимировна Долотовская³,
Аркадий Васильевич Некрасов⁴, Наталья Григорьевна Пучкова⁴,
Марина Александровна Абрамова⁴, Екатерина Николаевна Белова¹,
Владислав Георгиевич Кляшторный¹, Александр Дмитриевич Деев¹

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

² Областной кардиологический диспансер. Россия 153012, Иваново, Шереметевский пр-кт, 22

³ Научно-исследовательский институт кардиологии, Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского. Россия 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического
агентства России. Россия 115478, Москва, Каширское ш., 24

Цель. Определить эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК), находящихся под диспансерным наблюдением в поликлинике, по данным трехлетнего проспективного наблюдения.

Материал и методы. Проведено исследование эффективности вакцинопрофилактики гриппа у лиц с БСК, находящихся под диспансерным наблюдением в 2 поликлиниках г. Иваново и в 2 поликлиниках г. Саратова по данным трехлетнего проспективного контроля. Включено в исследование 817 человек, из них согласившихся на вакцинацию противогриппозной вакциной Гриппол плюс было 367 (44,9%) пациентов, а отказавшихся – 450 (55,1%). Через 1 год и через 2 года повторно пришли на визит 778 и 747 пациентов, соответственно. После получения согласия проведена вакцинация, соответственно 42,9% и 41,8% из них. При этом количество трижды вакцинированных пациентов составило 286 человек (77,9% от числа исходно вакцинированных), число трижды не вакцинированных – 379 (84,2%).

Результаты. В течение 36 мес после включения в исследование в группе вакцинированных выявлено достоверно меньшее, чем у не вакцинированных, число инфекционных событий (228 и 442, $p < 0,0001$). В группе вакцинированных было достоверно меньше число случаев ухудшения БСК на одного пациента ($p = 0,04$), меньше число госпитализаций по поводу БСК ($p = 0,006$) по сравнению с не вакцинированными. Суммарное число случаев инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), смерти от БСК в группе вакцинированных было достоверно меньше (17), чем у не вакцинированных (38), $p = 0,03$. Риск развития инфекционного заболевания и острого сердечно-сосудистого осложнения (ИМ, МИ, смерть от БСК) был достоверно ниже в группе вакцинированных: на 36% ($p = 0,001$) и 59% ($p = 0,008$), соответственно.

Заключение. Вакцинопрофилактика гриппа у лиц с БСК, являясь важной составляющей комплексной медицинской профилактики, привела по данным трехлетнего проспективного диспансерного наблюдения к снижению частоты случаев, как инфекционных заболеваний, так и ухудшения клинического течения БСК, включая развитие острого ИМ, МИ и фатального исхода.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, вакцинопрофилактика, проспективное наблюдение.

Для цитирования: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А., Белова О.А., Кравцова Е.А., Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Миронова А.А., Долотовская П.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Абрамова М.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Деев А.Д. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):703-710. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>

Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow-up Monitoring Data

Sergey A. Boytsov¹, Mikhail M. Loukianov^{1*}, Elena V. Platonova¹, Vladimir M. Gorbunov¹, Svetlana V. Romanchuk², Olga A. Nazarova², Olga A. Belova², Ekaterina A. Kravtsova², Pavel Ya. Dovgalevsky³, Nikolai V. Furman³, Alexandra A. Mironova³, Polina V. Dolotovskaya³, Arkady V. Nekrasov⁴, Natalia G. Puchkova⁴, Marina A. Abramova⁴, Ekaterina N. Belova¹, Vladislav G. Klyashtorny¹, Alexander D. Deev¹

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

²Ivanovo Regional Cardiology Clinic. Sheremetevsky prospect 22, Ivanovo, 153012 Russia

³Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

⁴State Research Center "Institute of Immunology", Federal Biomedical Agency of Russia. Kashirskoye sh., 24, Moscow, 115478 Russia

Aim. To estimate an efficiency of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases (CSD) under 3-year follow-up in outpatient clinics.

Methods. The efficiency of influenza vaccination was investigated in CSD patients followed up at 2 Ivanovo outpatient clinics and 2 Saratov ones. The investigation enrolled 817 people, including 367 patients who consented to Grippol Plus influenza vaccination and 450 who refused.

Results. During 36-month follow-up after being included in the study the vaccinated group showed a significantly fewer influenza and acute respiratory viral infections than the non-vaccinated group (28 and 442; $p < 0.0001$). The vaccinated group had fewer CSD worsening cases per patient ($p = 0.04$) and CSD-associated hospitalization rates ($p = 0.006$) than the non-vaccinated group. In the vaccinated group, the total number of cases of cerebral stroke, myocardial infarction, deaths from cardiovascular diseases (CVD) was significantly less (17) compared with non-vaccinated (38), $p = 0.03$. The risk of infectious diseases and acute cardiovascular event (myocardial infarction, stroke, death from CVD) was significantly lower in the group of vaccinated patients: by 36% ($p = 0.001$) and by 59% ($p = 0.008$), respectively.

Conclusion. Influenza vaccination, as an essential component of complex medical prevention, leads to reduction in incidence of infectious diseases and of CSD worsening including myocardial infarction, stroke, and death from CVD in patients under 3-year monitoring in outpatient clinics.

Keywords: circulatory system diseases, influenza, acute respiratory viral infections, vaccination, prospective study.

For citation: Boytsov S.A., Loukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A., Belova O.A., Kravtsova E.A., Dovgalevsky P.Ya., Furman N.V., Mironova A.A., Dolotovskaya P.V., Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Abramova M.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Deev A.D. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow-up Monitoring Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):703-710. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710

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

Received / Поступила: 12.12.2016

Accepted / Принята в печать: 19.12.2016

Важной составляющей рекомендованной стратегии комплексной вторичной профилактики болезней системы кровообращения (БСК) является вакцинация против гриппа. В Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2011) указано, что все пациенты с БСК должны при отсутствии противопоказаний ежегодно вакцинироваться против гриппа [1]. В рекомендациях Американской ассоциации по болезням сердца подчеркнута необходимость вакцинации против гриппа лиц с БСК (класс 1, уровень доказательности В) [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016) отмечено, что ежегодную вакцинацию против гриппа целесообразно проводить больным с установленным диагнозом БСК (класс 2b, уровень доказательности С) [3].

Это обусловлено противодействием вакцинопрофилактики гриппа негативному влиянию гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) на прогноз у лиц с БСК [1-14]. Точную серологическую диагностику гриппа в клинической практике проводят достаточно редко, поэтому, как правило, анализируется ассоциация БСК не только с гриппом, но и с ОРВИ. Необходимо подчеркнуть, что грипп и ОРВИ повышают у больных БСК риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [3, 11-14].

Многочисленными исследованиями доказана эффективность вакцинопрофилактики гриппа в снижении

сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, риска развития ИМ и МИ у данной категории населения [15-25]. Среди лиц с БСК наиболее значимый благоприятный эффект вакцинопрофилактики гриппа доказан для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью [15-22].

В Российской Федерации (РФ) вакцинация населения против гриппа проводится ежегодно в соответствии с существующими нормативными документами. Необходимо отметить, что в национальном календаре прививок (приказ МЗ РФ N125н от 21.03.14) указано, что лица с БСК подлежат обязательной вакцинации против гриппа [26]. В постановлении Главного государственного санитарного врача РФ N70 от 03.06.16 г. указано, что «в ходе подготовки к эпидемиологическому сезону 2015-2016 гг. в целом по стране было привито 44,9 млн. человек, что составило 31,3% от общей численности населения страны». Также отмечено, что «необходимо достичь максимального охвата прививками населения из групп риска» [27]. В изданных в 2014 г. методических рекомендациях по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития (под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина) была подчеркнута важность проведения вакцинопрофилактики гриппа у лиц с БСК, особенно при наличии ИБС, перенесенного ранее инфаркта миокарда, высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [28].

В национальный календарь профилактических прививок включены гриппозные субъединичные инактивированные вакцины, являющиеся современными высокоэффективными препаратами, обладающими высоким профилем безопасности. Многолетний опыт применения таких вакцин для специфической профилактики гриппа доказал безусловную целесообразность данного мероприятия. Хорошая переносимость, безопасность и высокая противоэпидемическая эффективность вакцинации позволили расширить показания к ее проведению за счет включения лиц с БСК и рядом других хронических неинфекционных заболеваний [1-3,28].

Информации о проспективных исследованиях, оценивавших влияние вакцинопрофилактики гриппа как на инфекционную, так и на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных БСК в различных регионах России, нами в доступной научной медицинской литературе не найдено. Первые результаты исследований по этой теме были отражены нами ранее [29-30].

Цель работы – оценить эффективность вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с БСК, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлинике, по данным трехлетнего проспективного наблюдения.

Материал и методы

В исследование было включено 817 человек, состоящих под диспансерным наблюдением по поводу БСК в двух поликлиниках г. Иваново и двух поликлиниках г. Саратов, пришедших на визит в поликлинику в период с 01 по 31 октября 2012 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Среди включенных в исследование было 323 мужчины (39,5%) и 494 женщины (60,5%). Согласившимся на вакцинацию и подписавшим информированное согласие (367 человек) была проведена вакцинация против гриппа в период с 01 октября по 31 октября 2012 г. с использованием вакцины «Гриппол® плюс» – гриппозной тривалентной инактивированной (Петровакс Фарм, Россия). Отказались от вакцинации 450 человек. Через 1 год и через 2 года (в октябре-ноябре 2013 и 2014 гг.) повторно всем пришедшим на визит в поликлинику предлагалась вакцинация против гриппа, которая осуществлялась при наличии согласия пациента. В исследование включали пациентов в стабильном состоянии, с отсутствием в течение 6 мес до его начала перенесенных острого ИМ или МИ, без противопоказаний к вакцине от гриппа. Критерием исключения был отказ пациента от участия в исследовании.

Проведена оценка инфекционной и соматической заболеваемости у всех 817 пациентов в течение 36 мес после включения в исследование. С этой целью использовали данные телефонного контакта либо визита пациентов в поликлинику на сроки 1, 3, 6 и 12 мес

в 1-й год и в те же сроки во 2-й и 3-й годы после включения в исследование. Дополнительно отслеживали данные амбулаторных карт, выписок из историй болезни, сертификаты о смерти. В этой статье проведен анализ данных о зарегистрированных инфекционных и сердечно-сосудистых событиях (ИМ и нестабильная стенокардия, МИ и транзиторная ишемическая атака, острая сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения ритма и проводимости сердца, гипертонический криз), случаях госпитализации по поводу БСК, а также о смертельных исходах от всех причин. Данные о переносимости вакцинации (частота развития общих и местных реакций), об исследовании у пациентов титров противогриппозных антител были опубликованы нами ранее [29,30].

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием критерия Стьюдента, достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. С целью учета межгрупповых различий при многофакторном сравнении групп вакцинированных и не вакцинированных лиц применялась поправка на множественность сравнения для определения значимости различий (с учетом данной поправки значимыми при многофакторном сравнении считали различия при $p < 0,01$).

Для оценки рисков развития событий использовали метод множественного регрессионного анализа с применением модели Кокса. Построение кривых Каплана-Мейера применяли для оценки достоверности различий времени до развития инфекционного заболевания, острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК) в группах сравнения. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной системы SAS.

Результаты

Характеристика групп вакцинированных и не вакцинированных против гриппа лиц с БСК представлена в табл. 1. Не было статистически значимых различий между группами по критериям пола, доли курящих, частоты наличия МИ в анамнезе, показателям систолического артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Однако в группе вакцинированных средний возраст, частота наличия АГ, дислипидемии, а также уровень диастолического АД были значительно выше, чем у не вакцинированных. В группе не вакцинированных была значительно выше доля лиц с ИМ в анамнезе, с ИБС без ИМ в анамнезе.

В течение 3-х летнего наблюдения умерло 33 (4,0%) больных, от дальнейшего участия в исследовании

Table 1. Comparative characteristics of vaccinated and unvaccinated patients

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп вакцинированных и не вакцинированных пациентов

Признак	Вакцинированные (n=367)	Не вакцинированные (n=450)	P
Возраст, лет	65,7±12,4	62,9±10,8	0,0007*
Мужчины, %	36,2	43,8	0,03
САД, мм рт.ст.	132,5±13,4	132,5±13,9	0,92
ДАД, мм рт.ст.	81,3±8,3	78,6±9,0	0,0001*
ЧСС/мин	71,1±7,4	70,1±8,2	0,06
Артериальная гипертония, %	96,7	91,8	0,002*
Курение, %	50,0	71,3	0,01
Дислипидемия, %	75,3	64,0	0,002*
ИМ в анамнезе, %	19,1	30,7	0,0002*
ИБС без ИМ в анамнезе, %	24,8	39,3	0,0001*
Мозговой инсульт в анамнезе, %	1,9	1,8	0,89
Данные представлены в виде M±SD; *значимость различий при p<0,01 (с учетом множественности сравнения)			
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца			

Table 2. Average number of infectious diseases and deterioration of cardiovascular disease in vaccinated and non-vaccinated patients (according to of three years observation)

Таблица 2. Среднее число случаев инфекционных заболеваний и ухудшения БСК у вакцинированных и не вакцинированных пациентов (по данным трехлетнего наблюдения)

Признак	Вакцинированные (n=367), M±SE	Не вакцинированные (n=450), M±SE	P
Среднее число случаев инфекционных заболеваний на одного пациента	0,88±0,04	1,29±0,05	0,0001*
Среднее число случаев ухудшения БСК на одного пациента	0,26±0,03	0,36±0,04	0,04*
Данные представлены в виде M±SE; *значимость различий при p<0,01			
БСК – болезни системы кровообращения.			

отказались 37 (4,5%) пациентов. В 2013-2014 гг. продолжили наблюдение 778 (95,2%) пациентов, в 2014-2015 гг. – 747 (91,4%). Доля вакцинированных на 1-м, 2-м и 3-м годах наблюдения составила 44,9%, 42,9% и 41,8%, соответственно. Число трижды вакцинированных пациентов составило 286 человек (77,9% от числа исходно вакцинированных), число трижды не вакцинированных – 379 (84,2%).

За период трехлетнего наблюдения у больных с БСК вакцинация против гриппа приводила к достоверному (p=0,0001) уменьшению среднего числа как инфекционных заболеваний, так и к уменьшению количества случаев ухудшения клинического течения БСК (p=0,04) в пересчете на одного пациента (табл. 2).

Данные табл. 3 указывают на то, что у вакцинированных пациентов значимо реже развивались МИ, сердечно-сосудистые события, не требующие госпитализации, меньше было число госпитализаций по поводу БСК. Важно подчеркнуть, что в группе вакцинированных число острых сердечно-сосудистых событий (ИМ, МИ, смерть от БСК) была значимо меньше (n=17), чем у не вакцинированных (n=38; p=0,03).

За 36 мес после включения в исследование умерло от всех причин 13 (3,5%) пациентов из группы вакцинированных, и 20 (4,4%) из группы не вакцинированных (p=0,12). Наиболее частой причиной смерти были БСК (n=19; 57,6%), из причин, не связанных с БСК, преобладали онкологические заболевания (36,4%).

При построении кривых Каплана-Мейера для группы вакцинированных лиц с БСК было показано достоверно большее время до развития первого инфекционного события (p=0,0001) и первого острого сердечно-сосудистого события (p=0,02; рис. 1 и 2).

При анализе данных за 36 мес наблюдения с помощью многофакторного регрессионного анализа оценено влияние факторов вакцинации, возраста, пола, наличия ИМ, МИ в анамнезе, ИБС без ИМ в анамнезе на риск возникновения инфекционного события (табл. 4). Вакцинация статистически значимо снижала риск развития инфекционного заболевания на 33% (p=0,001), причем, риск его развития был ниже на 1% с каждым годом жизни пациента (p=0,004). Факторы пола, наличия в анамнезе ИМ, инсульта, а также ИБС без ИМ су-

Table 3. Number of stroke, myocardial infarction, cardiovascular death, cardiovascular events, requiring and not requiring hospitalization for cardiovascular disease, in the comparison groups (according to of three years observation)

Таблица 3. Число случаев развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда, смерти от БСК, сердечно-сосудистых событий, требующих и не требующих госпитализации по поводу БСК, в группах сравнения (по данным трех-летнего наблюдения)

Осложнения БСК, ухудшение клинического течения	Вакцинированные (n=367)	Не вакцинированные (n=450)	P
Мозговой инсульт (нефатальный), n	4	14	0,03*
Инфаркт миокарда (нефатальный), n	5	13	0,10
Смерть от БСК, n	8	11	0,65
Другие сердечно-сосудистые события (не требующие госпитализации), n	50	82	0,007*
Госпитализация по поводу БСК, n	38	67	0,006*
Все случаи, n	98	161	0,0001*

*значимость различий при $p < 0,01$
БСК – болезни системы кровообращения

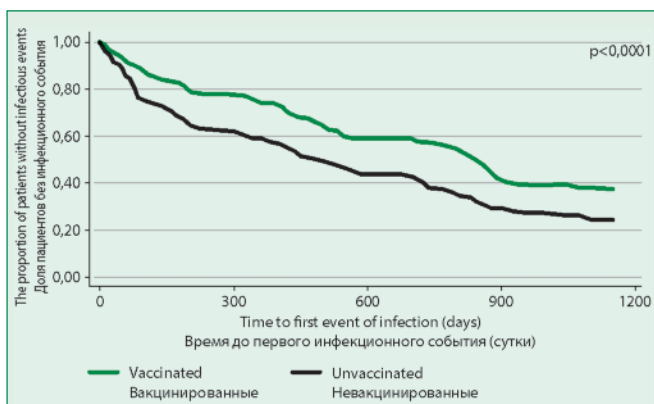


Figure 1. Kaplan-Meier curves of the proportion of persons with infectious disease during a prospective study of patients with cardiovascular diseases vaccinated and unvaccinated against influenza

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера по данным оценки доли лиц с возникшим инфекционным заболеванием в ходе проспективного наблюдения вакцинированных и не вакцинированных против гриппа пациентов с БСК

щественно не влияли на риск развития инфекционного события.

Данная закономерность подтверждена также при использовании многофакторного регрессионного анализа для определения риска развития острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК; табл. 5). В этой таблице показано, что фактор вакцинации против гриппа достоверно снижал риск острого сердечно-сосудистого события (на 59%, т.е. в 2,4 раза). С каждым годом жизни пациента риск развития данного события возрастал на 5% [отношение рисков (OR)=1,05; $p=0,001$]. Наличие мозгового инсульта значительно повышало риск развития острого сердечно-сосудистого события, при этом факторы пола, ИМ в анамнезе, ИБС без ИМ в анамнезе значимого влияния не оказывали.

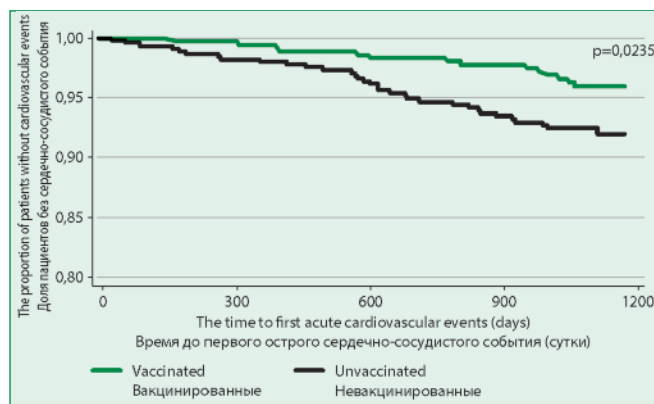


Figure 2. Kaplan-Meier curves the proportion of persons with the development of acute cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) in the prospective study among patients vaccinated and unvaccinated against influenza

Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера по данным оценки доли лиц с развитием острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК) в ходе проспективного наблюдения вакцинированных и невакцинированных против гриппа пациентов

ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, БСК – болезни системы кровообращения

При сравнении трижды вакцинированных лиц ($n=286$) с группой лиц, не вакцинировавшихся в течение этого периода ($n=379$), получены сходные результаты. В группе трижды вакцинированных значительно меньше были частота развития инфекционных событий (170 по сравнению с 292; $p=0,0001$) и острых сердечно-сосудистых событий (7 по сравнению с 21; $p=0,04$). Время до развития первого инфекционного и острого сердечно-сосудистого событий при оценке по методу Каплана-Мейра было достоверно больше в группе вакцинированных ($p=0,0001$ и $p=0,04$). По ре-

Table 4. Effect of influenza vaccination, sex, age, myocardial infarction and stroke, coronary heart disease without myocardial infarction history on the risk of infection in patients with cardiovascular disease (according to of three years observation)

Таблица 4. Влияние вакцинации против гриппа, пола, возраста, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе на риск возникновения инфекционного заболевания у пациентов с БСК (по данным трехлетнего наблюдения)

Параметр	ОР*	95% ДИ для ОР		р
Вакцинация (в 1-й год)	0,64	0,53	0,76	<0,001*
Пол	0,90	0,75	1,09	0,30
Возраст	0,99	0,98	0,99	0,004*
ИМ в анамнезе	1,15	0,93	1,42	0,20
МИ в анамнезе	0,40	0,13	1,26	0,12
ИБС без ИМ в анамнезе	0,81	0,67	0,99	0,04*

*значимость различий при $p < 0,05$
ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – отношения рисков, ДИ – доверительный интервал

Table 5. Effect of influenza vaccination, sex, age, myocardial infarction and stroke, coronary heart disease without a history of myocardial infarction, on the risk of acute cardiovascular events in patients with cardiovascular disease

Таблица 5. Влияние факторов вакцинации против гриппа, пола, возраста, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе на риск возникновения острого сердечно-сосудистого события у пациентов с БСК (ИМ, МИ, смерть от БСК)

Параметр	ОР	95% ДИ для ОР		Р
Вакцинация (в 1-й год)	0,41	0,21	0,79	0,008*
Пол	1,30	0,69	2,43	0,42
Возраст	1,05	1,02	1,09	0,001*
ИМ в анамнезе	1,04	0,49	2,20	0,92
МИ в анамнезе	17,4	6,30	48,1	<0,001*
ИБС без ИМ в анамнезе	1,25	0,65	2,41	0,51

*значимость различий при $p < 0,05$
ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – отношения рисков, ДИ – доверительный интервал

результатам многофакторного анализа фактор вакцинации против гриппа снижал риск развития инфекционного события на 44% ($p=0,001$), сердечно-сосудистого события – на 73% ($p=0,005$).

Обсуждение

В настоящем исследовании получены данные об эффективности вакцинопрофилактики гриппа у лиц с БСК в снижении числа инфекционных и сердечно-сосудистых событий у вакцинированных лиц. Следует отметить, что группа вакцинированных была старше в среднем на 2,8 года, в ней больше доля лиц с артериальной гипертензией, дислипидемией, регистрировался более высокий уровень диастолического АД. Однако в группе не вакцинированных достоверно больше была доля лиц с ИМ в анамнезе, с ИБС без ИМ в анамнезе. Эти различия были учтены при проведении многофакторного регрессионного анализа данных в группах сравнения, в частности, в анализируемых группах лиц было показано отсутствие значимого влияния на прогноз фактора наличия ИМ в анамнезе, в отличие от фак-

тора МИ в анамнезе, который повышал риск развития острого сердечно-сосудистого события. Следует также отметить, что были получены сходные результаты при сравнении данных трехлетнего наблюдения групп вакцинированных и не вакцинированных в первый год, а также при сравнении групп трижды вакцинированных с не вакцинированных за весь период наблюдения.

Важно подчеркнуть, что дизайн рандомизированного клинического исследования, который позволил бы достичь полной сопоставимости групп вакцинированных и не вакцинированных лиц, в настоящее время невозможен по этическим соображениям. Причина этого в том, что показания к проведению вакцинации против гриппа зафиксированы в национальных и международных клинических рекомендациях [1-3,28], а также в нормативных документах [26,27]. Это подразумевает необходимость предлагать вакцинацию против гриппа всем лицам с БСК (при отсутствии противопоказаний).

В целом полученные результаты исследования показали высокую эффективность вакцинации против гриппа у больных БСК по снижению заболеваемости рес-

пираторными инфекциями (грипп, ОРВИ). В исследовании показан более высокий риск развития инфекционных событий у лиц с БСК более молодого возраста. Это является дополнительным подтверждением целесообразности предпринятого расширения показаний к вакцинации против гриппа в национальном календаре прививок (ранее среди больных с БСК вакцинация против гриппа в обязательном порядке должна была предлагаться только лицам старше 60 лет).

Представленные в настоящей публикации результаты исследования подтверждают данные ряда исследований иностранных авторов о благоприятном влиянии вакцинации против гриппа на прогноз у лиц с БСК [11–22]. В рамках настоящего исследования продолжается проспективное наблюдение. В последующих публикациях будут представлены также сравнительные данные по двум регионам, а также результаты оценки приверженности медикаментозному лечению в группах вакцинированных и не вакцинированных лиц.

Заключение

У пациентов с БСК, вакцинированных против гриппа, при проспективном наблюдении в течение 3-х лет реже, чем у не вакцинированных, регистрировались случаи ОРВИ/гриппа, достоверно больше было время до

развития первого инфекционного события ($p < 0,0001$), а фактор вакцинации снижал риск развития инфекционного события на 33%, т.е. в 1,5 раза. Особо следует отметить, что у вакцинированных против гриппа лиц с БСК достоверно большим ($p = 0,02$) было время до развития острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК), при этом фактор вакцинации снижал риск развития сердечно-сосудистых событий на 59%, т.е. в 2,4 раза.

Таким образом, вакцинация против гриппа у обследованных лиц с БСК являлась существенным фактором снижения у них не только частоты развития инфекционных заболеваний, но и частоты сердечно-сосудистых событий, включая фатальные. Полученные данные подтверждают результаты ряда международных исследований, что вакцинопрофилактика гриппа является важной составляющей эффективности комплексной медицинской профилактики у пациентов с БСК.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Петровакс Фарм, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in the publication of this article was provided by Petrovax Pharm that did not affect the authors' own opinions.

References / Литература

1. National guidelines on cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2011;10(6) Suppl 2:1–25. (In Russ.) [Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–25].
2. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease A. Science Advisory from the AHA/ACC Circulation 2006;114:1549–53.
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2016; 37;2315–81.
4. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA. 2013;310(16):1711–20.
5. Sprenger M.J., Mulder P.G., Beyer W.E. et al. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967–1989. Int J Epidemiol. 1993;22:334–40.
6. Madjid M., Casscells S.W. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. Lancet. 2004; 364:1309.
7. Saltykova T.S. The incidence of influenza and mortality from diseases of the cardiovascular and respiratory systems of the elderly. Ter Arkhiv. 2008;11:40–4. (In Russ.) [Салтыкова Т.С. Заболеваемость гриппом и смертность от болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем лиц пожилого возраста. Терапевтический Архив. 2008;11:40–4].
8. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C. et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2012;12:687–95.
9. Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Balanova Yu.A., et al. The association of cardiovascular disease with flu in different climatic regions and the effectiveness of vaccination against influenza as a means of prevention of cardiovascular complications (analytical review). Profilakticheskaya Meditsina. 2012;(6):60–75. (In Russ.) [Концевая А.В., Калинина А.М., Баланова Ю.А., и др. Ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний с гриппом в различных климатогеографических регионах и эффективность вакцинации от гриппа как способа профилактики сердечно-сосудистых осложнений (аналитический обзор). Профилактическая Медицина. 2012;6:60–75].
10. Madjid M., Miller C.C., Zarubaev V.V., et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. Eur Heart J. 2007;28:1205–10.
11. Spodick D.H., Flessas A.P., Johnson M.M. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. Am J Cardiol. 1984; 53:481–82.
12. Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E., et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. Lancet. 1998;351:1467–71.
13. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009; 9:601–10.
14. Warren-Gash C., Hayward A.C., Hemingway H. et al. Influenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales: A CALIBER Self-Controlled Case Series Study. J Infect Dis. 2012;206(11):1652–9.
15. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med. 2004;351:2611–8.
16. Siriwardena A.N., Gwini S.M., Coupland C.A. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. CMAJ. 2010;182: 1617–23.
17. Gwini S.M., Coupland C.A., Siriwardena A.N. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. Vaccine. 2011;29:1145–9.
18. Gurfinkel E.P., de la Fuente R., Mendiz O., Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. Eur Heart J. 2004;25:25–31.
19. de Diego C., Vila-Corcoles A., Ochoa O. et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. European Heart Journal. 2009;30:209–16.
20. Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S., et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation. 2000;102:3039–45.
21. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J., et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med. 2003;348:1322–32.
22. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med. 2004;351:2611–8.
23. Lavallee P., Perchaud V., Gautier-Bertrand M., et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. Stroke. 2002;33:513–8.
24. Meyers D.G. Myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death may be prevented by influenza vaccination. Curr Atheroscler Rep. 2003;5:146–9.
25. Grau A.J., Fischer B., Barth C., et al. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. Stroke. 2005;36:1501–6.
26. On approval of the national calendar of preventive vaccinations and immunization schedule by epidemic indications. Russian Ministry of Health Order from March 21, 2014, N125n. Available at: www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-Nats%20kalendar%20profilak%20privivok. Checked by December 23, 2016. (In Russ.) [Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям. Приказ МЗ РФ N125н от 21.03.2014 г. Доступно на: www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-Nats%20kalendar%20profilak%20privivok. Проверено 23.12.2016].

27. About measures for the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in the epidemiological season 2016-2017 years. Resolution of the Chief Sanitary Doctor of Russia N70 from 06.03.2016. Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/ELEMENT_ID=6687. Checked by December 23, 2016. (In Russ.) [О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2016-2017 годов. Постановление Главного санитарного врача РФ N70 от 03.06.2016 г. Доступно на: http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=6687. Проверено 23.12.2016].
28. Boytsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and a high risk of their development. Guidelines. Moscow: SRCPM; 2014. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Москва: ГНИЦПМ; 2014].
29. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Platonov E.V., et al. study the effectiveness and safety of influenza vaccination in patients with diseases of the circulatory system. *Profilakticheskaya Meditsina*; 2014;(6): 13-20. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В. и др. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения. *Профилактическая Медицина*; 2014;(6):13-20].
30. Platonova E.V., Gorbunov V.M., Belova E.N., et al. Vaccine prophylaxis of seasonal influenza in patients with cardiovascular disease. Aspects of the three-year observation: vaccination coverage and evaluation of its safety. *Profilakticheskaya Meditsina*; 2015;(6):13-8. (In Russ.) [Платонова Е.В., Горбунов В.М., Белова Е.Н., и др. Вакцинопрофилактика сезонного гриппа у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аспекты трехлетнего наблюдения: охват вакцинацией и оценка ее безопасности. *Профилактическая Медицина*; 2015;(6):13-8].

About the Authors:

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Director of State Research Center for Preventive Medicine

Michail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

Elena V. Platonova – MD, Researcher, Laboratory of Application of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Application Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

Svetlana V. Romanchuk – MD, PhD, Deputy Head of the Government of the Ivanovo Region, Director of the Health Department of the Ivanovo Region

Olga A. Nazarova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and General Practice, Institute of Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy

Olga A. Belova – MD, Medical Director, Ivanovo Cardiology Health Center

Ekaterina A Kravtsova – MD, Cardiologist, Ivanovo Cardiology Health Center

Pavel Ya. Dovgalevsky – MD, PhD, Professor, Director of Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Nikolai V. Furman – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Alexandra A. Mironova – MD, Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology, Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Polina V. Dolotovskaya – MD, PhD, Researcher, Department of Emergency Cardiology, Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Arkady V. Nekrasov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Synthetic Antigens, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medico-Biological Agency of Russia

Natalia G. Puchkova – PhD in Chemistry, Leading Researcher, Laboratory of Synthetic Antigens, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medico-Biological Agency of Russia

Marina A. Abramova – PhD in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Synthetic Antigens, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medico-Biological Agency of Russia

Ekaterina N. Belova – programmer, Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

Vladislav G. Klyashtorny – PhD in Biology, Researcher, Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

Alexander D. Deev – PhD in Mathematics and Physics, Head of Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦПМ
Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ

Платонова Елена Вячеславовна – н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦПМ

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦПМ

Романчук Светлана Викторовна – к.м.н., зам. Председателя правительства Ивановской области – директор Департамента здравоохранения Ивановской области

Назарова Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики института постдипломного образования ИвГМА

Белова Ольга Анатольевна – главный врач Областного кардиологического диспансера г. Иваново

Кравцова Екатерина Александровна – врач-кардиолог Областного кардиологического диспансера г. Иваново

Довгалеvский Павел Яковлевич – д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

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

Миронова Александра Александровна – м.н.с. отдела неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Некрасов Аркадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией искусственных антигенов, ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России

Пучкова Наталья Григорьевна – к.х.н., в.н.с. лаборатории искусственных антигенов, ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России

Абрамова Марина Александровна – к.б.н., с.н.с. лаборатории искусственных антигенов, ГНЦ "Институт иммунологии"

Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Кляшторный Владислав Георгиевич – к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф-м.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации

Галина Аркадьевна Муромцева*, Александр Дмитриевич Деев,
Владимир Васильевич Константинов, Светлана Анатольевна Шальнова,
Сергей Анатольевич Бойцов

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

Цель. Изучить распространенность ЭКГ нарушений ишемического типа, оцениваемых по Миннесотскому коду, на выборке лиц после 50 лет в зависимости от пола, возраста и занятости.

Материал и методы. В работу включены результаты обследования представительной выборки из неорганизованного населения 13 регионов, участников программы ЭССЕ-РФ в 2012-2014 гг. Число обследованных составило 8334 человека: мужчин – 2784, женщин – 5550. Анализ распространенности изменений ЭКГ проводился по Миннесотскому коду в группах 50-54 года, 55-59 лет и 60-64 года в зависимости от пола и занятости (работающие и не работающие).

Результаты. На ЭКГ мужчин в сравнении с женщинами чаще регистрируются патологические зубцы Q(QS) (5% против 1,9%), фибрилляция предсердий (ФП; 2,1% против 0,8%; $p<0,01$), нарушения проводимости (НП; 2,7% против 1,6%; $p<0,002$) с максимумом в 60-64 года (4,4% у мужчин против 2,6% у женщин; $p<0,01$). Депрессии сегмента ST и изменения зубца T (ишемия миокарда) среди женщин встречаются чаще, чем среди мужчин (6,9% против 5,1%, соответственно; $p<0,001$), с существенным ростом этих отклонений у женщин после 60 лет. Частота всех ЭКГ-нарушений увеличивается с возрастом. Показано, что в возрасте 55-59 лет происходит существенное нарастание изменений ЭКГ у мужчин (патологические QQS, ишемия миокарда, гипертрофия левого желудочка); у женщин это происходит в 60-64 года (ишемия миокарда, ФП, НП). В возрасте 60-64 лет у обоих полов независимо от рабочего статуса наблюдается почти двукратное увеличение частоты нарушений ритма и проводимости.

Заключение. Учитывая неблагоприятный прогноз ишемических ЭКГ-нарушений, даже невысокая их распространенность указывает на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию у лиц предпенсионного возраста 55-64 лет. Полученные результаты акцентируют внимание практикующих врачей на необходимости внимательного отношения к ЭКГ-нарушениям, имеющим неблагоприятный прогноз, у пациентов пред- и пенсионного возраста. Они также могут быть полезны для органов практического здравоохранения в качестве основы для планирования, разработки, реализации и контроля эффективности профилактических программ, направленных на укрепление здоровья населения России старшей возрастной группы.

Ключевые слова: распространенность ишемической болезни сердца, миннесотский код, электрокардиография.

Для цитирования: Муромцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Шальнова С.А., Бойцов С.А. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в российской федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):711-717. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717>

The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation

Galina A. Muromtseva*, Alexander D. Deev, Vladimir V. Konstantinov, Svetlana A. Shalnova, Sergey A. Boytsov
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the prevalence of ECG ischemic disorders assessed by the Minnesota code on a sample of people over 50 years, depending on gender, age and employment.

Material and methods. The results of a survey of a representative sample of the unorganized population of 13 regions, participants of the ESSE-RF program in 2012-2014, were included into the study ($n=8334$ people; men - 2784, women - 5550). Analysis of the prevalence of ECG changes was carried out by the Minnesota code in groups of 50-54, 55-59 and 60-64 years old, depending on gender and employment (employed and unemployed).

Results. Pathological changes were recorded on the ECG more often in men compared to women – Q(QS)-wave (5% vs 1.9%), atrial fibrillation (2.1% vs 0.8%; $p<0.01$), conduction abnormalities (2.7% vs 1.6%; $p<0.002$) with a maximum in 60-64 years old (4.4% vs 2.6%; $p<0.01$), respectively. ST segment depression and the T wave abnormalities (myocardial ischemia) occurred more often in women than in men (6.9% vs 5.1%, respectively; $p<0.001$), with a significant increase of these changes in women after 60 years old. The prevalence of ECG abnormalities increases with age. Significant rise of ECG-changes prevalence was found in men at the age of 55-59 years (pathological QQS, myocardial ischemia, left ventricular hypertrophy); and in women – at 60-64 years (myocardial ischemia, atrial fibrillation, conduction abnormalities). Almost two-fold increase in the incidence of arrhythmias and conduction abnormalities was found in men and women aged 60-64 years, regardless of employment status.

Conclusion. Given the poor prognosis of ischemic ECG abnormalities, even their low prevalence indicates to unfavorable epidemiological situation among people around retirement age (55-64). These results emphasize the need for practitioners to careful attention to the ECG-abnormalities with poor prognosis in patients pre-retirement and retirement age. They may also be useful for practical public health as a basis for planning, developing, implementing and monitoring the effectiveness of prevention programs aimed at health promotion among Russian population of older age group.

Keywords: prevalence of ischemic heart disease, Minnesota code, electrocardiography.

For citation: Muromtseva G.A., Deev A.D., Konstantinov V.V., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):711-717. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717

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

Received / Поступила: 28.11.2016

Accepted / Принята в печать: 19.12.2016

В настоящее время в развитых странах наблюдается увеличение числа лиц старше трудоспособного возраста. В нашей стране этот показатель уже превышает 20% [1]. Это обстоятельство рождает опасения не только среди демографов и социологов, но и среди медицинской общественности, поскольку ставит перед обществом вопросы оказания помощи пожилому населению. Исследования свидетельствуют о неготовности системы здравоохранения к нарастающему объему помощи, которая требуется этому контингенту населения. Наличие факторов риска, большого числа сопутствующей патологии, в особенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые играют ведущую роль в инвалидизации и смертности, заставляет нас обратить особое внимание на эту группу населения.

Старение – общий процесс, влияющий на все системы организма, определяет старение и сердечно-сосудистой системы, вызывая изменения, которые могут привести к нарушениям проводимости или возникновению аритмий. Многие из этих изменений происходят, в частности, из-за апоптоза клеток с последующей фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда.

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) ишемического или псевдоишемического типа могут служить отражением изменений коронарных артерий и состояния миокарда у населения, их легко выявить. ЭКГ стала практически рутинным методом в кардиологии. В то же время, если в отношении молодых возрастов обсуждается вопрос, когда и как часто надо снимать ЭКГ, то в возрасте после 50 лет этот вопрос не возникает. Для обеспечения сопоставимости результатов многоцентровых исследований используется анализ ЭКГ по Миннесотскому коду (МК). Строго стандартизованный, унифицированный МК разработан американскими авторами [2] для выявления изменений ЭКГ, в том числе признаков ишемической болезни сердца (ИБС) в эпидемиологических исследованиях. Ранее показано, что

распространенность МК-кодов, относимых к ишемическим, увеличивается пропорционально возрасту [3, 4], поэтому оценить распространенность патологических изменений ЭКГ у лиц в пред- и пенсионном возрасте представляется актуальным.

Цель исследования: изучить распространенность электрокардиографических нарушений ишемического типа, оцениваемых по Миннесотскому коду, на выборке лиц после 50 лет в зависимости от пола, возраста и занятости.

Материал и методы

В анализ включили результаты обследования представительной выборки из неорганизованного населения в возрасте 50-64 лет 13 регионов России, участников программы ЭССЕ-РФ в 2012-2014 гг. [5]. Количество обследованных представлено в табл. 1.

Охват обследованием более 70%. Анализ распространенности ЭКГ изменений по МК проводился у мужчин и женщин в возрастных группах 50-54 года, 55-59 лет и 60-64 года в зависимости от занятости (работающие и неработающие). ЭКГ покоя регистрировали в 12 стандартных отведениях в каждой из популяций регионов-участников. Запись осуществляли на компьютерном ЭКГ-комплексе «PadSy» (Медсет Медцинтехник ГмбХ, Гамбург, Германия). Затем ЭКГ пересылались по интернет-каналу в Единую федеральную базу данных, расположенную в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (Москва). В последнем осуществлялось независимое кодирование ЭКГ по МК двумя специалистами с привлечением третьего, супервайзера, в сложных случаях.

Распространенность нарушений оценивалась по ЭКГ-категориям, представленным в табл. 2.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good

Table 1. Quantitative characteristics of the studied people

Таблица 1. Количественный состав обследованных

Возраст (лет)	Мужчины (n)			Женщины (n)			Всего (n)		
	Работают	Не работают	Всего	Работают	Не работают	Всего	Работают	Не работают	Всего
50-54	794	139	933	1551	351	1902	2345	490	2835
55-59	732	245	977	1075	849	1924	1807	1094	2901
60-64	459	415	874	578	1146	1724	1037	1561	2598
50-64	1985	799	2784	3204	2346	5550	5189	3145	8334

Table 2. Criteria for assessing the most important ECG indicators by Minnesota code

Таблица 2. Критерии оценки наиболее важных показателей ЭКГ по Миннесотскому коду

Описание признака	Категории Миннесотского кода
Крупноочаговый определенный ИМ	1-1-1 – 1-2-7
Выраженная ишемия	4-1,2; 5-1,2 без ГЛЖ
Фибрилляция предсердий	8-3
Блокада левой ножки пучка Гиса	7-1
Мелкоочаговый возможный ИМ	1-3-1 – 1-3-6
Минорная ишемия	4-3, 5-3
Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)	3-1, 3-3
ИМ – инфаркт миокарда, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, или высокоамплитудные зубцы R	

Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Анализ данных проведен с использованием системы статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System), версия 6.12. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY и PROC TABULATE. Использовался стандартный критерий значимости: χ^2 -квадрат и t-тест Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Крупноочаговый инфаркт миокарда

Строго говоря, из ЭКГ нарушений специфичными для ИБС являются только признаки рубцового поражения миокарда, или крупноочаговый ИМ. Частота признаков крупноочагового определенного ИМ на ЭКГ преобладает среди мужчин 5% против 1,9% среди женщин, и увеличивается с возрастом у мужчин от 3,6% в возрасте 50-54 года до 6,4% в 60-64 года и у женщин от 1,7% до 2,3%, соответственно (табл. 3). У неработающих муж-

Table 3. Prevalence of electrocardiographic changes among men and women 50-64 years old (according to ESSE-RF study)

Таблица 3. Распространенность электрокардиографических изменений среди мужчин и женщин 50-64 лет (по данным исследования ЭССЕ-РФ)

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины		Всего	
	%	$\pm m$	%	$\pm m$	%	$\pm m$
Определенный ИМ, или major QQS						
50-54	3,6	0,6	1,7	0,3	2,3	0,3
55-59	5,4*	0,7	1,9	0,3	3,1*	0,3
60-64	6,4	0,8	2,3	0,4	3,7*	0,4
50-64	5,0	0,4	1,9	0,2	3,0	0,2
Определенная ишемия, или major ischemia						
50-54	3,6	0,6	5,8	0,5	5,1	0,4
55-59	6,3**	0,8	6,2	0,6	6,2*	0,5
60-64	5,5	0,8	9,2**	0,7	7,9*	0,5
50-64	5,1	0,4	6,9	0,3	6,3	0,3
Фибрилляция или трепетание предсердий						
50-54	1,7	0,4	0,3	0,1	0,8	0,2
55-59	1,9	0,4	0,6	0,2	1,1	0,2
60-64	3,0	0,6	1,7*	0,3	2,1*	0,3
50-64	2,1	0,3	0,8	0,1	1,2	0,1
Нарушение проводимости						
50-54	1,8	0,4	0,9	0,2	1,2	0,2
55-59	2,5	0,5	1,5	0,3	1,8	0,3
60-64	4,4*	0,7	2,6*	0,4	3,2*	0,4
50-64	2,7	0,3	1,6	0,2	1,9	0,2
Гипертрофия левого желудочка						
50-54	2,4	0,5	1,4	0,3	1,7	0,2
55-59	2,9	0,5	1,3	0,3	1,8	0,3
60-64	3,8	0,7	2,3*	0,4	2,8*	0,3
50-64	2,9	0,3	1,6	0,2	2,0	0,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с ближайшей более молодой возрастной группой

ИМ – инфаркт миокарда

Table 4. Prevalence of electrocardiographic changes among men and women 50-64 years old, depending on the employment (according to ESSE-RF study)

Таблица 4. Распространенность электрокардиографических изменений среди мужчин и женщин 50-64 лет в зависимости от занятости (по данным исследования ЭССЕ-РФ)

Возраст (лет)	Мужчины				Женщины				Всего			
	Работающие		Неработающие		Работающие		Неработающие		Работающие		Неработающие	
	%	±m	%	±m	%	±m	%	±m	%	±m	%	±m
Определенный ИМ, или major QQS												
50-54	2,9	0,6	7,9	2,3	1,8	0,3	1,1	0,6	2,2	0,3	3,1	0,8
55-59	5,6**	0,9	4,9	1,4	1,8	0,4	2,1	0,5	3,3*	0,4	2,7	0,5
60-64	5,0	1,0	7,9*	1,3	1,4	0,5	2,7	0,5	3,0	0,5	4,1	0,5
50-64	4,4	0,5	6,9	1,1	1,7	0,2	1,9	0,3	2,8	0,2	3,2	0,4
Определенная ишемия, или major ischemia												
50-54	2,8	0,6	8,6	2,4	5,6	0,6	6,8	1,4	4,6	0,4	7,3	1,2
55-59	5,7**	0,9	8,2	1,8	5,5	0,7	7,1	0,9	5,6*	0,5	7,3	0,8
60-64	5,0	1,0	6,0	1,2	6,9	1,1	10,3	0,9	6,1	0,7	9,2**	0,7
50-64	4,4	0,5	7,7	1,2	5,9	0,4	7,9	0,7	5,4	0,3	7,8	0,6
Фибрилляция или трепетание предсердий												
50-54	1,8	0,5	1,4	1,0	0,06	0,1	1,4	0,6	0,6	0,2	1,4	0,5
55-59	1,5	0,5	3,3	1,1	0,3	0,2	1,1	0,4	0,8	0,2	1,6*	0,4
60-64	3,3	0,8	2,6	0,8	0,9	0,4	2,1	0,4	2,0	0,4	2,2	0,4
50-64	2,1	0,3	2,4	0,6	0,4	0,1	1,5	0,3	1,0	0,2	1,7	0,3
Нарушение проводимости												
50-54	1,8	0,5	2,2	1,2	0,8	0,2	1,4	0,6	1,1	0,2	1,6	0,6
55-59	1,8	0,5	4,5	1,3	1,1	0,3	1,9	0,5	1,4	0,3	2,5	0,5
60-64	4,8**	1,0	3,9	1,0	1,4	0,5	3,2*	0,5	2,9	0,5	3,4	0,5
50-64	2,6	0,4	3,4	0,7	1,1	0,2	2,1	0,3	1,7	0,2	2,4	0,3
Гипертрофия левого желудочка												
50-54	2,5	0,6	1,4	1,0	1,2	0,3	2,3	0,8	1,6	0,3	2,0	0,6
55-59	3,3	0,7	1,6	0,8	0,9	0,3	1,8	0,5	1,9	0,3	1,7	0,4
60-64	4,1	0,9	3,4	0,9	1,9	0,6	2,4	0,5	2,9	0,5	2,7	0,4
50-64	3,2	0,4	2,0	0,5	1,3	0,2	2,1	0,4	2,1	0,2	2,1	0,3

*p<0,05; **p<0,01 различие между работающими и неработающими в данной возрастной группе
 ИМ – инфаркт миокарда

чин распространенность патологических зубцов QQS выше, чем у работающих (p<0,05), а у женщин зависимости этого показателя от занятости не наблюдается (табл. 4).

Преобладание зубцов QQS среди мужской части населения не является новостью. Подобные результаты были получены практически во всех эпидемиологических исследованиях, проведенных когда-либо. Это не удивительно, патогенез ИМ хорошо известен. В его основе лежит дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарных артерий при поражении их атеросклеротическим процессом, который приводит к некрозу и замене пораженного миокарда соединительной тканью. Увеличение частоты патологических изменений, а именно QQS, с возрастом также можно считать установленным фактом. Различия касаются конкретных чисел, характеризую-

щих частоту этих изменений. Так, в исследовании «Стресс, старение и здоровье в России» (The Study of Stress, Aging and Health in Russia, SAHR) выявлена несколько более высокая частота ИМ на ЭКГ мужчин и женщин возрастной категории 55-64 года (6,7% и 4,3%, соответственно) [6]. В исследовании ARIC среди мужчин и женщин частота ИМ составила 1,4% и 3,0%, соответственно, это вполне ожидаемо, поскольку выборка более молодая [7]. В Тюмени, Томске и Новосибирске регистрировалась меньшая частота зубцов QQS у мужчин в этой возрастной категории: 2,5%, 4,5%, и 3,1%, соответственно [4]. В целом различия в распространенности зубцов QQS между городами России не велики, и вполне могут объясняться климатическими особенностями, составом населения, критериями эпидемиологического диагноза или возрастом сравниваемых популяций.

Выраженная ишемия

В противоположность рубцовым изменениям ЭКГ-признаки депрессии сегмента ST и изменения зубца T среди женщин встречаются чаще, чем среди мужчин (6,9% против 5,1%, соответственно; $p < 0,001$; табл. 3). В то же время, как и для рубцовых изменений QQS, среди мужчин отмечается рост изменений ST-T по ишемическому типу до 60 лет (3,6% в 50-54 лет и 6,3% в 55-59 лет; $p < 0,01$), в следующей возрастной категории частота этого показателя не нарастает. Для женщин характерен последовательный рост признаков определенной ишемии во всем возрастном диапазоне: 5,8%, 6,2% и 9,2%, соответственно пятилетним группам ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание весьма существенный рост ишемии миокарда у женщин после 60 лет. Среди неработающих доля мужчин с патологическими ST-T выше, чем среди работающих. Для женщин характерна такая же зависимость: 7,9% у неработающих, и 5,9% у работающих ($p < 0,01$). Однако если у неработающих мужчин частота признака с возрастом снижается, хотя и незначимо (с 8,6% в 50-54 года до 6,0% в 60-64 года), то у женщин имеется тенденция к увеличению с 6,8% до 10,3% ($p < 0,1$) в этом же возрастном интервале с достоверным приростом между 55-59 и 60-64 годами ($p < 0,02$). Доля работающих мужчин с патологическими ST-T на ЭКГ увеличивается между 50-54 и 55-59 годами ($p < 0,01$), достигая максимума в 55-59 лет (табл. 4). Таким образом, отмеченное у мужчин после 60 лет снижение частоты ишемических изменений на ЭКГ, может быть отражением эффекта выживания, а у женщин рост этого показателя после 60 лет свидетельствует об увеличении метаболических нарушений в постменопаузальном периоде.

Полученные результаты близки к эпидемиологическим данным, представленным бельгийскими авторами, которые показали, что частота выраженных изменений ST у мужчин и женщин составляет 1,6% и 2,7%, а аномальных зубцов T – 6,1% и 9,6%, соответственно [8]. Частота ишемических кодов в популяции Новосибирска и Тюмени также была схожа с нашими данными – 6,8% и 5,1%, соответственно [4].

Фибрилляция предсердий (ФП)

ФП – одно из важнейших нарушений ритма. В последние годы ФП является предметом изучения и особого интереса врачебной общественности из-за серьезности прогноза. ФП у мужчин выявляется в 2,6 раза чаще, чем у женщин (2,1% против 0,8%, соответственно; $p < 0,01$; табл. 3). Частота ФП увеличивается с возрастом, имея наибольший прирост между 55-59 и 60-64 годами: у мужчин с 1,9% до 3,0% ($p < 0,1$), у женщин – с 0,7% до 1,7% ($p < 0,01$). Выявленные гендерные особенности сохранялись среди работающей и не-

работающей части популяции. У мужчин зависимости частоты ФП от рабочего статуса не наблюдается, тогда как у неработающих женщин ФП выявлялась в 3,6 раза чаще, чем у работающих, не превышая, однако, 1,5% (табл. 4). Значимой возрастной динамики этого нарушения ритма среди мужчин не наблюдалось, для женщин же был характерен рост признака в 2 и более раз с каждым пятилетием после 55 лет. В российской популяции 2-й половины прошлого века частота ФП в трудоспособном возрасте составляла 0,75%, увеличиваясь с возрастом от 0,2% до 3,8% [9].

В более молодой американской популяции (средний возраст 45 лет) распространенность ФП у мужчин составляла 0,1%, а у женщин вообще не была зарегистрирована [10]. У лиц 55-64 года, обследованных в исследовании SAHR, частота ФП составляла 2,0% у мужчин и 0,7% у женщин [6], не превышая значений, полученных нами на выборках ЭССЕ-РФ.

Нарушение проводимости (НП)

Включали признаки предсердно-желудочковой блокады 2 степени и блокады левой ножки пучка Гиса, которая в отличие от блокады правой ножки более тесно ассоциируется с наличием ССЗ (например, предшествующие артериальной гипертензии, кардиомиопатии, или ИБС). Прогноз пациентов с полной блокадой левой ножки, следовательно, тесно связан с судьбой основного заболевания.

Распространенность НП в нашей популяции у мужчин выше, чем у женщин (2,7% против 1,6%; $p < 0,002$), зависимость сохраняется как среди работающих, так и неработающих лиц. Независимо от пола частота НП увеличивается с возрастом, достигая максимума в 60-64 года (4,4% у мужчин и 2,6% у женщин; $p < 0,01$; табл. 3). У работающих мужчин в возрасте 60-64 лет распространенность НП была в 2,7 раза выше, чем в более молодых группах (4,8% против 1,8% и 1,8%, соответственно; $p < 0,01$), и выше, чем у неработающих (3,9%). У работающих женщин, наоборот, распространенность признака оказывается в 2 раза ниже, чем у неработающих (1,06% против 2,08%; $p < 0,01$), а к 60-64 годам разрыв еще увеличивается за счет увеличения доли лиц с НП среди неработающих (1,4% против 3,2% соответственно; $p < 0,05$; табл. 4).

Значения распространенности НП, полученные нами на выборках ЭССЕ-РФ для старшего возрастного контингента, оказываются выше, чем в других странах (0,8% у женщин и 1,8% у мужчин) [8, 11] и чем у исследователей SAHR (0,5% и 1,1%, соответственно) [6]. Возможно, это связано с более выраженным бременем ССЗ в регионах РФ и меньшей возможностью получения адекватной помощи.

Большая частота основных ЭКГ-отклонений среди неработающих по сравнению с работающими может

быть объяснена наличием у неработающих серьезных заболеваний: у последних, по нашим данным, каждая пятая женщина и каждый третий мужчина имели инвалидность.

Гипертрофия левого желудочка.

Высокоамплитудные зубцы R чаще регистрируются среди мужчин, чем среди женщин: 2,9% против 1,6%, соответственно (табл. 3). Гендерные особенности распространенности ГЛЖ характерны только для работающей части популяции. Возрастная динамика ГЛЖ начинается и у мужчин, и у женщин с 55-59 лет, максимальные частоты регистрируются в 60-64 года (3,8% у мужчин и 2,3% у женщин; $p < 0,05$). При этом у женщин динамика носит более последовательный характер, чем у мужчин, нарастая с 50 лет и достигая максимума в 60-64 года. Среди неработающих женщин частота ГЛЖ выше, чем среди работающих (2,1% против 1,3%, соответственно; $p < 0,05$). Аналогичное соотношение частот высокоамплитудных зубцов R, характерных для ГЛЖ, наблюдается у неработающих и работающих мужчин: 2,0% против 3,2%, соответственно; $p < 0,1$; табл. 4).

По данным бельгийских исследователей частота ГЛЖ составляет лишь 0,5% у женщин и 0,8% у мужчин [11], а в исследовании CARDIA получены более высокие значения у мужчин (6,2%) и близкие у женщин (1,5%) [10]. Как уже отмечалось, последние две популяции были моложе нашей.

Все анализируемые ЭКГ-нарушения, имея относительно невысокую распространенность, связаны с неблагоприятным прогнозом или развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений или событий. Так, уже в первых эпидемиологических исследованиях было показано, что мажорные зубцы QQS независимо связаны со смертностью от всех причин и ССЗ [12]. В исследованиях NHANES III и других повышенный риск смерти от этих же причин был подтвержден для лиц с ST-T изменениями на ЭКГ [3, 13], с НП (более чем в 2 раза) и ФП, причем, ФП у женщин, несмотря на меньшую ее распространенность, имеет худший прогноз, чем у мужчин. По вкладу в смертность ФП у женщин уступает только возрасту [14]. ГЛЖ на ЭКГ повышает относительный риск смерти от всех причин: у мужчин относительный риск 1,5; у женщин – 1,2; риск смерти от ССЗ – 2,6 и 2,0; от ИБС – 1,5 и 2,2, соответственно [15]. Таким образом, выявленное у лиц старшего возраста повышение распространенности ЭКГ-категорий с неблагоприятным прогнозом требует к таким пациентам особого внимания. Повышенная распространенность ЭКГ критериев ИБС у лиц 55-64 лет позволяет отнести этих обследованных к категории пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Основные изменения ЭКГ, такие как признаки перенесенного (определенного) ИМ, МА и НП чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, тогда как ишемия миокарда (ST-T-нарушения) более характерна для последних. Как правило, с возрастом ЭКГ-нарушения нарастают. Среди неработающих, независимо от пола, доля лиц с изменениями ЭКГ по ишемическому типу выше, чем среди работающих: у мужчин эти изменения включают патологические зубцы QQS ($p < 0,01$) и ишемические изменения ($p < 0,001$), у женщин к указанным добавляются нарушения ритма и НП ($p < 0,005$). Принимая во внимание неблагоприятный прогноз ишемических ЭКГ-нарушений, даже относительно невысокая их распространенность указывает на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию у лиц пенсионного возраста, 55-64 лет. Таким образом, старение связано с множеством изменений в сердечно-сосудистой системе, в том числе в проводящей системе сердца, из которых одни проявляются в сочетании с ССЗ, а другие возникают в рамках нормального старения. Задачей практикующих врачей является правильная интерпретация результатов ЭКГ, которые указывают на болезненный процесс, требующий дальнейшей оценки.

Полученные результаты акцентируют внимание практикующих врачей на необходимость внимательного отношения к ЭКГ-нарушениям, имеющим неблагоприятный прогноз, у пациентов пред- и пенсионного возраста, а также могут быть полезны для органов практического здравоохранения в качестве основы для планирования, разработки, реализации и контроля эффективности профилактических программ, направленных на укрепление здоровья населения России старшей возрастной группы.

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.

Благодарности

Авторы статьи выражают признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ за сотрудничество и их вклад в работу, а именно – проведение обследования случайных выборок в регионах, регистрацию и отправку ЭКГ в Единую федеральную базу данных: (Владивосток) Невзоровой В.А., Кулаковой Н.В., Шестаковой Н.В., Родионовой Л.В., Мокшиной М.В.; (Владикавказ) Болиевой Л.З., Толпарову Г.В., Тогузовой З.А., Астаховой З.Т.; (Волгоград) Недогоде С.В., Ледяевой А.А., Чумачек Е.В.; (Вологда) Шабуневой А.А., Калачиковой О.Н., Ильину В.А., Калашникову К.Н., Попову А.В.; (Воронеж) Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Бондарову Л.В.; (Ивано-

во) Беловой О.А., Романчук С.А., Шутековой Е.А.; (Кемерово) Артамоновой Г.В., Мулеровой Т.А., Индукаевой Е.В., Максимову С.А., Данильченко Я.В., Табакаеву М.В.; (Красноярск) Гринштейну Ю.И., Евсюкову А.А., Даниловой Л.К., Руфь Р.Р., Петровой М.М., Шабалину В.В., Косиновой А.А.; (Оренбург) Либису Р.А., Басыровой И.Р., Лопиной Е.А.; (Самара) Дуплякову Д.В., Гудковой С.А., Черепановой Н.А.; (Санкт-Петербург)

Ротарь О.П., Барановой Е.И.; (Томск) Трубачевой И.А., Серебряковой В.Н., Карпову Р.С., Кавешникову В.С.; (Тюмень) Медведевой И.В., Ефанову А.Ю., Шалаеву С.В., Сторожок М.А.. Авторы также благодарны организаторам исследования Шляхто Е.В., Чазову Е.И.; Конради А.О., Ощепковой Е.В., Жернаковой Ю.В., благодаря которым удалось получить этот интересный материал.

References / Литература

1. Vishnevsky A.G., Vasin S.A., Ramonov A.V. Retirement Age and Life Expectancy in the Russian Federation. *Demoscope Weekly* 2012, 511-512. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2012/0511/tema04.php>. Checked by December 20, 2016. (In Russ.) [Вишневецкий А.Г., Васин С.А., Рамонов А.В. Возраст выхода на пенсию и продолжительность жизни. *Демоскоп Weekly* 2012, 511-512. Доступно на: <http://demoscope.ru/weekly/2012/0511/tema04.php>. Проверено 20.12.2016]
2. Prineas R.J., Crow R.S., Zhang Z.M. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings (including measurement and comparison with the Novacode). Standards and Procedures for ECG Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials. 2nd ed., new and enlarged. London Dordrecht Heidelberg New York: Springer; 2009.
3. Rautaharju P.M., Zhang Zh.M., Vitolins M., et al. Electrocardiographic Repolarization-Related Variables as Predictors of Coronary Heart Disease Death in the Women's Health Initiative Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001005.
4. Akimova E.V., Gafarov V.V., Trubacheva I.A. Coronary heart disease in Siberia: interpopulation differences. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;3(1):153-7. (In Russ.) [Акимова Е.В., Гафаров В.В., Трубачева И.А., и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сибирский Медицинский Журнал* 2011;3(1):153-7].
5. Boytsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., et al. Scientific and the organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF), rationale and study design. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34].
6. Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., et al. Coronary heart disease in individuals 55 years and older. Prevalence and prognosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):21-8. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):21-8].
7. Rautaharju P.M., Zhang Zh.M., Haisty W.K., et al. Electrocardiographic Predictors of Incident Heart Failure in Men and Women free from manifest cardiovascular disease (from the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study). *Am J Cardiol*. 2013;112(6):843-9.
8. Mozos I., Caraba A. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Mortality. Review Article. *Hindawi Publishing Corporation. Disease Markers*. 2015;2015:727401.
9. Shalnova S.A., Deev A.D., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of atrial fibrillation and its association with traditional risk factors and coronary heart disease in Russian population. *European Journal for Preventive Cardiology*. 2013;20(Suppl 1):S61.
10. Walsh A., Prineas R., Daviglus M.L., et al. Prevalence of Electrocardiographic Abnormalities in a Middle-Aged, Biracial Population: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *J Electrocardiol*. 2010;43(5):385.e1-385e9.
11. De Bacquer D., De Backer G. Electrocardiographic findings and global coronary risk assessment. *Eur Heart J*. 2002;23:268-70.
12. Badheka A.O., Rathod A., Marzouka G.R., et al. Isolated nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in a cross-sectional United States population and Mortality (from NHANES III). *Am J Cardiol*. 2012;110(4):521-5.
13. Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina V.A., et al. Association between atrial fibrillation and mortality from various causes in the population of the Russian Federation. *Kardiologiia*. 2015;55(12):70-6. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации. *Кардиология*. 2015;55(12):70-6].
14. Larsen C.T., Dahlén J., Blackburn H., et al. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave; the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2002;23:315-24.

About authors:

Galina. A. Muromtseva – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine
Alexander D. Deev – PhD (Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine
Vladimir V. Konstantinov – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine
Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Director of State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, ГНИЦПМ
Константинов Владимир Васильевич – д.м.н., профессор, в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ
Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦПМ

Прогноз при транскатетерной имплантации аортального клапана

Тимур Эмвярович Имаев*, Алексей Евгеньевич Комлев,
Ренат Сулейманович Акчурин

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

Цель. Изучить влияние транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), выполненной с помощью различных типов протезов и разных вариантов хирургических доступов, на прогноз пациентов с критическим аортальным стенозом и сопутствующей патологией.

Материал и методы. В исследование включено 130 пациентов, которым последовательно выполнено 80 операций ТИАК с использованием баллон-расширяемых клапанов Edwards трансфеморальным (n=50) и трансапикальным (n=30) доступами, а также 50 протезирований аортального клапана саморасширяемыми клапанами CoreValve. Во время протезирования аортального клапана, сразу после операции, до истечения 30-днев регистрировались осложнения, в том числе периоперационная летальность, общая 30-дневная летальность, а также послегоспитальная смертность. Среднее время наблюдения составило 2,2 лет (от 0,2 до 5,2 лет).

Результаты. Госпитальная летальность в среднем составила 6,9%. После операции 121 больной был выписан из отделения. В послегоспитальном периоде число умерших составило 14,8%. Вид клапана и тип доступа не влияли на послегоспитальную смертность, мужчины умирали более чем в 2,5 раза чаще женщин независимо от возраста. Из общего числа показателей, включенных в анализ, наиболее значимыми для прогноза оказались атриовентрикулярная блокада, имплантация электрокардиостимулятора и наличие хронической обструктивной болезни легких в анамнезе. Необходимо отметить немаловажную роль малого инсульта и почечной недостаточности. При анализе прогноза жизни больных, перенесших операцию ТИАК в раннем послегоспитальном периоде, а также в течение первых двух лет было показано, что смертность не зависела ни от доступа, ни от типа клапана. При этом практически все показатели, характеризующие вмешательство, значимо взаимосвязаны со смертностью, как во время, так и после операции. К концу первого года наблюдения доля выживших при использовании клапана Corvalve составила 86,9%, клапана Edwards с трансфеморальным доступом – 88%, и клапана Edwards с трансапикальным доступом – 85,4%, различия между группами статистически незначимы. Двухлетняя выживаемость составила 77,5%, 82,5% и 82,7%, соответственно, что также статистически незначимо.

Заключение: Несмотря на то, что летальность после операций ТИАК все еще довольно высока, и в нашем исследовании составила 6,9% госпитальная (и 30-дневная), данная методика является операцией выбора, обоснованным альтернативным подходом хирургической замены клапана у больных высокого хирургического риска, что позволяет продлить и улучшить качество жизни, и что при мировой тенденции постарения населения имеет важнейшее общественное значение.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана, общая летальность, послегоспитальная летальность, осложнения.

Для цитирования: Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Прогноз при транскатетерной имплантации аортального клапана. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):718-724. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-718-724>

The Prognosis in Transcatheter Aortic Valve Implantation

Timur E. Imaev*, Alexey E. Komlev, Renat S. Akchurin

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

Aim. To study the effect of transcatheter aortic valve implantation (TAVI), performed by different types of prostheses and various surgical access, on the prognosis of patients with critical aortic stenosis and comorbidities.

Material and methods. Patients (n=130) that had consistently performed 80 TAVI by Edwards valve transfemoral (n=50) and transapical (n=30) access, as well as 50 transcatheter aortic valve replacement by CoreValve system were included into the study. Complications including perioperative mortality, total 30-day mortality, as well as post-hospital mortality were registered during aortic valve replacement, immediately after surgery, before the expiry of 30 days. Mean follow-up was 2.2 years (range 0.2 to 5.2 years).

Results. Hospital mortality was on average 6.9%. 121 patients had been discharged from the department after the surgery. The number of deaths in the post-hospital period was 14.8%. Valve type and the type of access had no effect on post-hospital mortality. Men died more than 2.5 times often than women, regardless of age. Atrioventricular block, pacemaker implantation, and history of chronic obstructive pulmonary disease were the most significant prognostic factors. An important role of minor stroke and renal failure should be noted. Mortality did not depend on the surgical access or valve type. All parameters characterizing the intervention were significantly associated with mortality, both during and after surgery. The proportion of survivors at the end of the first year of observation using Corvalve system was 86.9%, Edwards valve by transfemoral access - 88% and Edwards valve by transapical access – 85.4% (insignificant differences for all groups, p>0.05). Two-year survival was 77.5%, 82.5% and 82.7%, respectively (also insignificant differences for all groups, p>0.05).

Conclusion. TAVI is the method of choice, reasonable alternative approach for surgical valve replacement in patients with high surgical risk, although mortality after TAVI is still quite high and amounted to 6.9% in our study. It makes it possible to extend life and improve its quality that is of great social importance in the global trend of an aging population.

Keywords: transcatheter aortic valve implantation, total mortality, post-hospital mortality, complications.

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

Received / Поступила: 28.11.2016

Accepted / Принята в печать: 16.12.2016

Стеноз аортального клапана (АК) представляет собой патологию с неуклонно прогрессирующим течением, характеризующуюся неблагоприятным прогнозом. Особенностью клинической картины данного порока является длительный бессимптомный период, продолжительность которого весьма различна у каждого пациента. Тем не менее, по данным различных исследований, у большинства бессимптомных пациентов с выраженным аортальным стенозом (АС) в течение 4 лет наблюдается развитие клинических проявлений [1], причем с момента возникновения клинических симптомов прогноз заболевания резко ухудшается. Так, 5-летняя выживаемость у больных с развернутой клинической картиной АС без операции, по некоторым оценкам, снижается до 15% [2].

Проблема протезирования АК насчитывает более чем полувековую историю [3,4]. Однако до сих пор важнейшей проблемой хирургического лечения заболеваний АК остается необходимость снижения риска осложнений оперативного вмешательства. Особенно это касается пожилых пациентов, у которых чаще всего обнаруживаются множество сопутствующих заболеваний. В 2002 г. была проведена первая транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), а в течение последующих десяти лет были разработаны и апробированы различные модели протезов АК, внедрены в широкую клиническую практику различные хирургические доступы (трансфemorальный, трансапикальный). Все это потребовало проведения исследований по оценке эффективности и безопасности ТИАК. В нашей стране операции ТИАК выполняются с 2010 г. За это время был накоплен значительный опыт наблюдения за больными после проведения этого вмешательства. Целью настоящего исследования стало изучение прогноза пациентов с критическим аортальным стенозом и сопутствующей патологией после транскатетерной имплантации аортального клапана, проведенной с помощью различных типов протезов и различных вариантов хирургических доступов у больных.

Материал и методы

За период с 2010 по 2015 гг. в отделе сердечно-сосудистой хирургии РКНПК последовательно выполнено 130 операций хирургической коррекции критического стеноза АК транскатетерным способом с использованием клапанов двух систем: баллон-расширяемых

клапанов Edwards и саморасширяемых клапанов Core Valve. Исходно все пациенты были разбиты на 3 группы: в первую вошли 50 больных, которым были имплантированы клапаны Edwards трансфemorальным доступом, во вторую – также 50 больных, которые перенесли ТИАК с использованием трансфemorального доступа клапаном CoreValve, в третьей было 30 пациентов, которым ТИАК проведено трансапикальным доступом клапаном Edwards.

Для всех больных во время госпитализации проводился опрос по стандартной анкете, включавшей социально-демографические характеристики, наличие сердечно-сосудистых факторов риска и анамнестические данные; проводилось лабораторно-инструментальное обследование, в том числе определение общего анализа крови, биохимического анализа крови. По стандартному протоколу измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД); выполнялась антропометрия: рост (см), вес (кг), с определением индекса массы тела (ИМТ). Также регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенография грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ (интраоперационно), мультиспиральная компьютерная томография – аортография аорты с 3D-реконструкцией, селективная рентгеноконтрастная ангиография коронарных артерий и рентгеноконтрастная аортография. Проведена оценка хирургического риска согласно шкалам риска log EuroScore, EUROSCORE II и STS. Во время протезирования АК сразу после операции, а также до истечения 30-дневной регистрировались следующие осложнения: госпитальная летальность, общая 30-дневная летальность, осложнения, связанные с операцией, в том числе необходимость гемодинамической поддержки, тампонада сердца, применение вспомогательного искусственного кровообращения, переход в открытую хирургию, сосудистые осложнения, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака (ТИА), инфаркт миокарда (ИМ), имплантация постоянного ЭКС, необходимость в заместительной почечной терапии (ЗПТ), наличие кровотечения.

Оценка отдаленных событий проводилась ежегодно после оперативного вмешательства. Данные собирались во время беседы по телефону с помощью специально разработанной анкеты. Регистрировалась са-

мооценка состояния здоровья, наличие госпитализаций, в том числе причины госпитализации: возникновение ИМ, инсульта, наличие рестеноза АК или смерти. Среднее время наблюдения после операции составило 2,2 лет.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного теста Фишера и критерия Хи-квадрата. Количественные переменные были представлены в виде средних величин ($\pm$ стандартное отклонение) и

сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Методом Каплана-Мейера построены кривые выживаемости на основе всех имеющихся исходных данных в течение всего периода наблюдения. Отличия в наступлении различных событий в группах оценивалось с помощью логарифмического рангового критерия.

Результаты

Клиническая характеристика больных, которым были имплантированы клапаны Edwards трансфеморальным и трансапикальным доступами и CoreValve трансфеморальным доступом представлена в табл. 1.

Table 1. Clinical characteristics of patients, depending on the type of access and a valve used for transcatheter implantation of the aortic valve

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в зависимости от типа клапана и доступа, используемых для ТИАК

Показатель		Трансфеморальный доступ		Трансапикальный доступ	p ^a	p ^b
		Edwards (n=50)	CoreValve (n=50)	Edwards (n=30)		
Мужчины, n (%)		25 (50)	13 (26)	9 (30)	0,01	0,1
Возраст, лет		77,1±5,7	76,1±8,3	76,7±4,2	0,5	0,8
Факторы риска						
ИМТ, кг/м ²		27,3±4,7	30,1±5,9	30,5±4,1	0,01	0,003
Курение, n (%)		3 (6)	2 (4)	4 (13)	0,6	0,4
ГХС, n (%)		18 (36)	13 (26)	11 (37)	0,3	0,9
АГ, n (%)		44 (88)	45 (90)	28 (93)	0,8	0,71
САД мм рт.ст.		119,4±16,8	125,1±17,6	131,2±15,2	0,1	0,001
ДАД мм рт.ст.		70,1±7,7	72,8±10,2	76,2±8,2	0,1	0,001
Клинические симптомы						
Одышка, n (%)		6 (12)	5 (10)	5 (17)	0,9	0,7
СД 2 типа, n (%)		13 (29)	11 (22)	13 (43)	0,6	0,1
ХСН (NYHA), n (%),	II ФК	5 (10)	14 (28)	4 (13)	0,04	0,08
	III ФК	29 (58)	33 (66)	23 (77)	0,5	
	IV ФК	16 (32)	3 (6)	3 (10)	0,002	
Заболевания и другие вмешательства в анамнезе						
АПА, n (%)		8 (16)	10 (20)	3 (10)	0,6	0,5
ОНМК, n (%)		9 (18)	3 (6)	5 (17)	0,07	0,9
ФП, n (%)		13 (26)	10 (20)	6 (20)	0,7	0,8
ИМ, n (%)		11 (22)	10 (20)	4 (13)	0,8	0,4
АКШ, n (%)		6 (12)	2 (4)	1 (3)	0,1	0,2
ЧКВ, n (%)		13 (26)	18 (36)	8 (27)	0,3	0,9
Функция почек						
ХПН, n (%),	1 ст.	16 (32)	15 (30)	7 (23)	0,9	0,4
	2 ст.	3 (6)	1 (2)	2 (7)	0,6	
	3 ст.	4 (8)	3 (6)	6 (20)	0,9	
Креатинин		106,0±44,0	96,5±31,0	99,9±28,8	0,2	0,7
Клиренс креатинина		56,2±18,8	65,2±26,6	61,2±16,6	0,06	0,2
Шкалы риска пациентов ТИАК						
logEuroScore		19,2±12,2	19,0±11,1	15,9±12,9	0,9	0,2
STS		10,7±8,3	11,5±8,5	9,7±6,1	0,5	0,7
EuroScore II		8,6±5,9	7,2±3,2	6,8±5,1	0,1	0,2
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное						
p ^a Edwards против CoreValve; p ^b трансфеморальный доступ против трансапикальный доступ						
ИМТ – индекс массы тела, ГХС – гиперхолестеринемия, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПА – атеросклероз периферических артерий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана						

Table 2. Complications transcatheter implantation of the aortic valve, depending on the type of access and the valve
Таблица 2. Осложнения транскатетерной имплантации аортального клапана в зависимости от доступа и типа клапана

Показатель	Трансфеморальный доступ		Трансапикальный доступ	p ^a	p ^b
	Edwards (n=50)	CoreValve (n=50)	Edwards (n=30)		
Госпитальная летальность, n (%)	3 (6)	3 (6)	3 (10)	1,0	0,7
Осложнения, связанные с процедурой, n (%)	16 (32)	9 (18)	15 (50)	0,2	0,2
Гемодинамическая поддержка, n (%)	9 (18)	4 (8)	5 (17)	0,2	0,9
Тампонада сердца, n (%)	2 (4)	0	3 (10)	0,2	0,4
Постдилатация клапана, n (%)	0	3 (6)	1 (3)	0,2	0,4
Имплантация клапан-в-клапан, n (%)	0	1 (2)	3 (10)	0,9	0,4
Переход в открытую хирургию, n (%)	1 (2)	1 (2)	3 (10)	1,0	0,1
Сосудистые осложнения, n (%)	4 (8)	0	0	0,1	0,2
ОНМК, n (%)	3 (6)	1 (2)	1 (3)	0,6	0,9
ТИА, n (%)	2 (4)	1 (2)	2 (7)	0,6	0,6
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (2)	0	2 (7)	0,3	0,6
Имплантация ЭКС, n (%)	0	7 (14)	1 (3)	0,01	0,9
Заместительная почечная терапия, n (%)	4 (8)	4 (8)	4 (14)	1,0	0,9
Кровотечение, n (%)	6 (12)	3 (6)	3 (10)	0,3	0,7
30-дневная смертность, n (%)	3 (6)	3 (6)	3 (10)	1,0	0,7

p^a Edwards против CoreValve; p^b трансфеморальный доступ против трансапикальный доступ
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака

Среди пациентов, которым был имплантирован клапан CoreValve, достоверно больше было лиц женского пола, в этой же группе был обнаружен достоверно более высокий уровень ИМТ. У больных, которым был имплантирован клапан Edwards трансфеморальным доступом, значимо чаще отмечалась выраженная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по сравнению с другими группами. Так, доля больных с IV функциональным классом (ФК) по NYHA составила 32% в этой группе против 6% в группе того же вида клапана, но трансапикального доступа и 10% в группе имплантации клапана CoreValve, соответственно. От 88% до 93% больных, включенных в исследование, имели артериальную гипертензию, от 72% до 90% – сердечную недостаточность высоких градаций. Все больные характеризовались как пациенты высокого хирургического риска, о чем свидетельствуют результаты используемых прогностических шкал. Разницы в риске между группами по типу клапана и доступу не наблюдалось.

При оценке осложнений во время и сразу после операции мы обнаружили несколько большую потребность в гемодинамической поддержке и переходе к обычной хирургии у пациентов с клапанами, имплантированными через трансапикальный доступ, большую частоту тампонады для клапанов Edwards и большую потребность в постдилатации имплантированных клапанов CoreValve (табл. 2).

Следует отметить, что отмечена значительно бóльшая потребность в кардиостимуляторах при имплантации CoreValve. Кроме того, распространенность угрожающих жизни кровотечений была выше при трансапикальном доступе. Наблюдается некоторое увеличение

числа осложнений при имплантации клапана Edwards, с преобладанием при трансапикальном доступе. Однако различия оказались статистически не значимы.

Во время и сразу после операции умерло 9 больных. Госпитальная летальность и 30-дневная смертность значимо не различались ни по типу клапана, ни по доступу, который использовался при операции. Она составила в среднем 6,9%, в том числе 6% при имплантации Edwards и CoreValve трансфеморальным доступом, и не превышала 10% при использовании Edwards трансапикальным доступом. Важно отметить, что распределение летальных случаев в зависимости от года проведения операции показало, что с накоплением опыта бригады уменьшается число осложнений. Наибольшее число случаев зарегистрировано в период обучения, который пришелся на 2010 г. – 3 (21,4%) против 6 (5,2%) случаев за все остальные годы (p<0,02).

После операции 121 больной был выписан из отделения. В послегоспитальном периоде число умерших за все годы составило 18 (14,9%) человек, в среднем в год – 6%. На рис. 1 представлены кривые Каплана-Мейера в зависимости от типа вмешательства. Общая выживаемость включает госпитальную и послегоспитальную выживаемость. Среднее время наблюдения составило 2,2±1,5 года. Значимых различий выживаемости в зависимости от доступа и типа клапана не выявлено, как в течение первого года после операции ТИАК, так и в течение второго. К концу первого года наблюдения доля выживших при использовании клапана CoreValve составила 86,9%, клапана Edwards с трансфеморальным доступом – 88%, клапана Edwards с трансапикальным доступом – 85,4%, различия

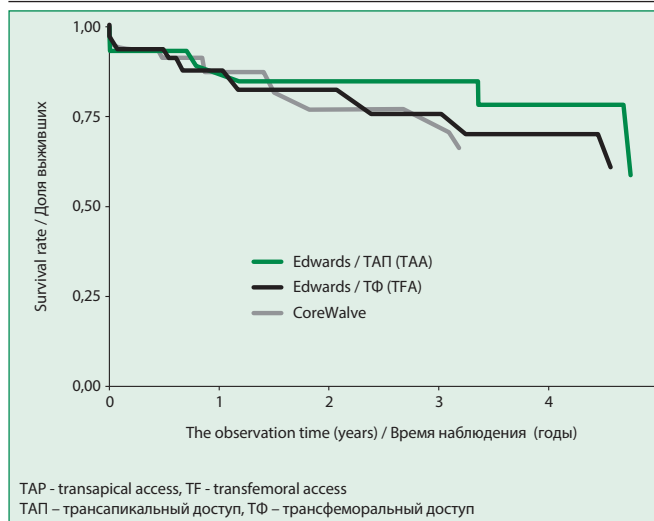


Figure 1. Overall survival for transcatheter implantation at the aortic valve, depending on the type of valve and the type of access

Рисунок 1. Общая выживаемость при операции транскатетерной имплантации аортального клапана в зависимости от типа клапана и вида доступа

между группами статистически незначимы. Двухлетняя выживаемость составила 77,5%, 82,5% и 82,7%, соответственно, что также статистически недостоверно. Намечается тенденция снижения выживаемости в группе с трансапикальным доступом.

С помощью модели пропорционального риска Кокса была проведена оценка значимости вклада анамнестических и периоперационных факторов, описанных выше, смертность от всех причин в течение в среднем двух лет после операции ТИАК (табл. 3). Женщины умирали существенно реже, чем мужчины [отношение рисков (ОР) 0,368; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,149-0,892; $p=0,027$]. В то же время не было найдено значимых возрастных различий, а смертность не зависела от доступа и типа клапана. Однако в качестве независимых переменных эти показатели были включены в анализ. После стандартизации по полу,

возрасту, доступу и типу клапана лишь наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) значительно увеличивало риск смерти, других значимых ассоциаций со смертностью выявлено не было. Незначимость различий может объясняться малым числом случаев. Как уже указывалось, доля смертельных случаев за весь период наблюдения после выписки составила 18 человек. Обращает на себя внимание факт, что практически все показатели, характеризующие вмешательство, значимо ассоциируются со смертностью, как во время, так и после операции. Как можно было ожидать, при наличии осложнений, развившихся в периоперационном периоде, прогноз больных существенно ухудшался.

Обсуждение

В течение последних десятилетий были разработаны и апробированы различные модели протезов АК, при этом наибольшее распространение и доказательную базу получили два вида транскатетерных клапанов: Edwards SAPIEN XT™ (Edwards Lifesciences Inc., USA) и CoreValve™ Revalving System (Medtronic CoreValve Inc., USA) [5], которые использовались и в нашем исследовании. Одновременно с поиском различных вариантов протезов изучаются возможные варианты доставки клапанов или доступов. Наиболее часто используются и, соответственно, имеют большую доказательную базу трансфеморальный и трансапикальный доступы. Ключевым вопросом является выбор доступа, однако данные по этому вопросу не однозначны. Так, по результатам Европейского регистра, а также регистров ТИАК Великобритании и США, 75% ТИАК было проведено с использованием трансфеморального доступа, при этом выбор доступа осуществлялся, исходя из данных анатомии АК и клиническо-инструментальных характеристик больного. По данным метаанализа смертности и возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных, перенесших ТИАК, значимой разницы в 1-годовой смертности ($p=0,16$), частоте ин-

Table. 3. Factors influencing on the post-hospital mortality

Таблица. 3. Факторы, влияющие на послегоспитальную смертность

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Пол, женский	0,267	0,097-0,733	0,0103
Возраст	0,978	0,914- 1,048	0,5352
Имплантация клапана Edwards трансфеморальным доступом	1,457	0,381-5,570	0,5822
Имплантация клапана Edwards трансапикальным доступом	2,017	0,486-8,373	0,3338
ХОБЛ	2,624	0,966-7,13	0,0584
Атриовентрикулярная блокада	7,076	1,762-28,42	0,0058
Электрокардиостимулятор	4,827	1,341-17,38	0,0160
Острая почечная недостаточность	3,387	0,777-14,76	0,1043

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

сульты ($p=0,52$), возникновении ИМ ($p=0,35$) или частоте кровотечений ($p=0,19$) между трансфеморальным и трансапикальным доступами выявлено не было. Однако 30-ти дневная смертность в группе пациентов, у которых использовали трансфеморальный доступ, была ниже [отношение шансов (ОШ) 0,59; 95% ДИ 0,45-0,76; $p<0,0001$], а количество больших сосудистых осложнений было меньше в группе больных, ТИАК которым осуществлялся трансапикальным доступом [6]. В нашем исследовании применяли оба доступа. Оказалось, что развитие госпитальных осложнений и выживаемость не зависят от типа доступа и вида клапана. Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение ТИАК трансапикальным доступом может быть неплохой альтернативой трансфеморальному доступу при наличии противопоказаний к последнему. Вместе с тем следует подчеркнуть наличие «периода обучения» при внедрении нового метода и освоении протокола операции, поскольку операция ТИАК может быть связана с возникновением серьезных осложнений, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, несмотря на малую инвазивность операции ТИАК по сравнению с открытой хирургией аортального клапана. Чаще всего – это повреждение сосудов, кровотечения, инсульт, структурное повреждение аорты, сердца и клапанов, аортальная регургитация, дислокация клапана, окклюзия коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда, экссудативный перикардит, кардиогенный шок.

В настоящее время в мире проведено более 100000 ТИАК, результаты которых свидетельствуют о таких преимуществах данной методики, как более низкие показатели периоперационной летальности, сравнительно небольшое количество тяжелых осложнений и, соответственно, снижение затрат на госпитализацию и реабилитацию пациентов [7,8]. По современным данным периоперационная летальность в группе малоинвазивного протезирования АК не превышает 6-8% [9], что весьма близко к нашим данным – 6,9%. При этом после выписки из отделения умерло 18 человек – 14,9%. Эти результаты во многом совпадают с результатами других исследований. Так, в многоцентровом национальном регистре Испании, включавших 1416 больных, которым проводилась операция ТИАК, смертность в течение 30 дней составляла 8% и в период после операции 244 дня этот показатель составил 16% [10]. В других регистрах описываются схожие результаты, например, в Канаде 10,4% умерло в течение 30 дней, и 22,1% за 8 месяцев [11].

Как показали результаты нашего исследования, послеоперационная летальность различается в зависимости от пола, при этом среди мужчин летальность в 1,6 раза выше. Аналогичные результаты были получены в исследовании PARTNER, где выживаемость женщин через год после ТИАК также выше, чем у мужчин, несмотря на несколько большее число сосудистых осложнений и нефатальных кровотечений в первые 30 дней [12].

Одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов было наличие сопутствующих заболеваний, среди которых прежде всего следует отметить ХОБЛ и почечную недостаточность. Так, в более ранних исследованиях исходная дисфункция почек являлась наиболее сильным предиктором долгосрочной смертности [13]. В испанском регистре, несмотря на то, что частота поражения почек после ТИАК была низкой, исходная функция почек была связана со смертностью в течение периода наблюдения [14].

Закключение

В работе представлены данные по влиянию на выживаемость больных АС высокого хирургического риска, которым впервые в России в условиях гибридной операционной и при наличии специальной бригады выполнена операция ТИАК. Выявлены и описаны факторы, играющие важную роль в прогнозе ТИАК для внутрибольничной и среднесрочной смертности. Очевидно, что есть еще резерв для улучшения прогноза, в частности, с учетом сопутствующих заболеваний в отборе пациентов. В настоящее время ТИАК является операцией выбора, обоснованным альтернативным подходом хирургической замене клапана у больных высокого хирургического риска [15]. Несмотря на то, что смертность все еще довольно высока, больные высокого хирургического риска получают возможность продлить и улучшить качество жизни, что при мировой тенденции постарения населения имеет важнейшее общественное значение. Более того, в последние годы рассматривается вопрос об использовании ТИАК у больных умеренного и среднего риска [16].

Основное ограничение данного исследования – малое число случаев, поэтому, возможно, с накоплением числа наблюдений некоторые результаты будут уточнены.

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. Rosenhek R., Binder T., Porenta G., et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-7.
2. Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M., et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121:151-6.
3. Petrovsky B.V., Solov'yov G.M., Shumakov V.I. Prosthetic heart valves. Moscow: Medicine; 1966 (In Russ.) [Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Шумаков В.И. Протезирование клапанов сердца. М: Медицина; 1966].
4. Hufnagel C.A., Harvey W.P. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull Georgetown Univ Med Center*. 1952;4:1.
5. Mack M.J., Holmes D.R., Webb J., et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:S1-10.
6. Panchal H.B., Ladia V., Amin P., et al. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using Edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(12):1882-90.
7. Bleiziffer S., Ruge H., Mazzitelli D., et al. Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;38(5):1073-80.
8. Buellfeld L., Wenaweser P., Gerckens U., et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success—the Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J*. 2010;31(8):984-91.
9. Rodés-Cabau J., Dumont E., De LaRochellière R., et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1240-6.
10. Sabate M., Sergio Canovas S., Garcia E., et al and collaborators of the TAVI National Group. In-hospital and Mid-term Predictors of Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Data From the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(12):949-58.
11. Rodés-Cabau J., Webb J.G., Cheung A., et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1080-90.
12. Kodali S., Williams M.R., Doshi D., et al. Sex-specific differences at presentation and outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;377-384.
13. Webb J.G., Altwegg L., Boone R.H., Cheung A., et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009;119:3009-16.
14. Sinning J.M., Ghanem A., Steinhilber H., et al. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1141-9.
15. Holmes D.R. Jr., Brennan J.M., Rumsfeld J.S., et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA*. 2015;313:1019-28.
16. Leon M., Smith C.R., Mack M.J., et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.

Сведения об авторах:

Имаев Тимур Эмвярович – к.м.н., в.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, РКНПК

Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, РКНПК

Акчурин Ренат Сулейманович – д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, РКНПК

About the Authors:

Timur E. Imaev – MD, PhD, Leading Researcher, Cardiovascular Surgery Department, Russian Cardiology Research and Production Complex

Alexey E. Komlev – MD, Cardiologist, Cardiovascular Surgery Department, Russian Cardiology Research and Production Complex

Renat S. Akchurin – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Cardiovascular Surgery Department, Russian Cardiology Research and Production Complex

Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы

Светлана Николаевна Стрелкова^{1*}, Константин Валерьевич Овсянников², Наталья Ивановна Уткина¹

¹ Городская поликлиника №210
Россия 115211, Москва, Каширское шоссе, 57/1

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
Россия 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Абдоминальное ожирение (и тесно связанный с ним метаболический синдром) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Актуальность проблемы прогрессирования абдоминального ожирения заключается не только в его широкой распространенности, но и в формировании высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Основными причинами быстрого развития ожирения считают высококалорийное питание (которое включает в себя не только количество, но и качество употребляемых в пищу продуктов), малоподвижный образ жизни и генетическую предрасположенность. До настоящего времени ведутся жаркие дебаты о методах быстрого и качественного снижения веса. Существует множество исследований, посвященных лечению различных компонентов метаболического синдрома. Несмотря на множество различных фармацевтических препаратов, разработанных для лечения абдоминального ожирения, на первое место выходят немедикаментозные методы лечения и организация правильного образа жизни, что является трудной и, порой, непосильной задачей для врача-клинициста. Одна из основных причин неудач на данном поприще – нехватка времени у врача на амбулаторном приеме. Для решения данного вопроса рассматривается роль «Школ здоровья» с целью эффективного снижения массы тела пациентов с метаболическим синдромом и поддержания долгосрочных результатов. Предполагается, что внедрение «Школ здоровья» в комплексную терапию пациентов с метаболическим синдромом позволит более широко информировать больных об их заболевании, улучшить мотивационные и когнитивные компоненты установок, повысить комплаентность к выполнению врачебных назначений. Проведен обзор распространенности и основных причин абдоминального ожирения, проанализированы результаты уже существующих школ в реальной клинической практике для лечения различных хронических заболеваний, дана оценка их эффективности.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, диета.

Для цитирования: Стрелкова С.Н., Овсянников К.В., Уткина Н.И. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):725-732. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-725-732>

Role of Non-drug Therapies of Metabolic Syndrome: Challenges and Prospects

Svetlana N. Strelkova^{1*}, Konstantin V. Ovsyannikov², Natalya I. Utkina¹

¹ City Out-patient Clinic №210. Kashirskoye shosse 57/1, Moscow, 115211 Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Abdominal obesity (and the closely related metabolic syndrome) is one of the most common diseases in the world. The urgency of the problem of the progression of abdominal obesity is not only in its high prevalence, but also in the formation of a high risk of developing cardiovascular disease and diabetes type 2. The main reasons for the rapid development of obesity are considered high-calorie food (which includes not only the quantity but also the quality of edible products), sedentary lifestyle and genetic predisposition. Until now there are underway great controversies about the procedures of fast and trouble-free weight loss. There are many studies on the treatment of various components of metabolic syndrome. Despite a number of different pharmaceutical drugs developed for the treatment of abdominal obesity, non-drug therapies come first as well as the organization of the right way of life, which is difficult and sometimes impossible task for the clinician. One of the main reasons is the lack of time in doctor during outpatient consultations. To resolve this issue the role of "School of Health" is considered in order to effectively reduce the body weight of patients with metabolic syndrome and maintaining long-term results. It is expected that the implementation of the "School of Health" in the complex treatment of patients with metabolic syndrome will more broadly inform patients about their disease, improve the motivational and cognitive components of plans, and increase compliance to carry out the doctor's prescription. A review of the prevalence and root causes of abdominal obesity is presented, as well as analysis of the effectiveness of existing "Schools of Health" in the clinical practice for the treatment of various chronic diseases.

Key words: metabolic syndrome, obesity, diet.

For citation: Strelkova S.N., Ovsyannikov K.V., Utkina N.I. Role of Non-drug Therapies of Metabolic Syndrome: Challenges and Prospects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):725-732. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-725-732

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

Received / Поступила: 10.10.2016

Accepted / Принята в печать: 25.10.2016

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). Проблема прогрессирования МС – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, связанная не только с ведением нездорового образа жизни, избыточным питанием и гиподинамией, но и с генетической предрасположенностью [1].

Метаболический синдром приобретает большое значение в мире. Число пациентов с каждым годом катастрофически увеличивается. Более 1 млрд человек на нашей планете имеют избыточный вес и более 300 млн страдают ожирением. Согласно данным ВОЗ число больных, имеющих высокий риск развития сахарного диабета (включающих инсулинорезистентность и ожирение), составляет в Европе 40-50 миллионов человек [2]. По данным различных авторов в индустриальных странах среди населения старше 30 лет распространенность МС составляет от 10 до 20% [3, 4]. Распространенность МС в западных странах по разным данным составляет 25-35% населения, увеличиваясь с возрастом. В возрасте 60 и старше лет на долю МС приходится 42-43,5%. Более 47 млн человек в США имеют МС [5-7]. В развивающихся странах, включая Россию и Беларусь, около 30% населения имеют избыточную массу тела [8, 9]. Отмечается высокий рост частоты встречаемости МС среди подростков [10-14]. Распространенность МС среди мужчин и женщин равнозначна: у мужчин – 24%, среди женщин – 23,4%, причем у женщин частота возникновения МС возрастает в постменопаузальном периоде [14, 15].

На I Международном конгрессе по преддиабету и МС последний определен как пандемия XXI века [16]. Эксперты ВОЗ называют МС и сахарный диабет (СД) «неинфекционной пандемией», «чумой XXI века», «немой убийцей» [17, 18]. Ежегодно число больных с ожирением, МС и связанных с ними заболеваний прогрессивно увеличивается [19, 20]. За последние два десятилетия показатели распространенности ожирения возросли почти в три раза [21, 22], количество лиц, страдающих этими заболеваниями, прогрессивно увеличивается, и этот рост составляет 10% от их предыдущего количества за каждые 10 лет [6].

Клиническая значимость метаболического синдрома

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, ассоцииро-

ванных с атеросклерозом. Последние, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [23-25]. Таким образом, помимо эпидемиологического аспекта, МС является серьезным фактором сердечно-сосудистого риска и риска развития СД 2 типа, влияет на продолжительность жизни и ее качество. В последние годы накапливается все больше сведений о взаимосвязи метаболических нарушений с сердечно-сосудистой заболеваемостью (ССЗ) и смертностью [13, 26-28]. Доказано, что именно больные с МС входят в группу риска быстрого развития СД и различных форм ИБС [25, 27, 29].

В XXI веке для человечества, преодолевшего на протяжении многовековой истории эпидемии опасных для жизни инфекций, на первое место по актуальности среди всех причин заболеваемости и смертности вышла проблема ССЗ. Существенную роль в этом сыграла модификация образа жизни, связанная с ограничением физической активности, увеличением калорийности пищевых продуктов и неуклонным ростом эмоционально-стрессовых нагрузок. Все это потенцирует основные факторы риска возникновения ССЗ, а именно – повышение артериального давления (АД), дислипидемию, СД и ожирение [6, 30, 31].

Ожирение признано одним из наиболее значимых факторов риска развития ССЗ, ранней инвалидизации больных и преждевременной смертности [25, 32]. По данным Фремингемского Исследования Сердца было установлено, что ожирение является независимым фактором риска общей смертности от всех видов причин [33]. При ожирении 1 степени риск развития СД увеличивается в 2-3 раза, 2 степени – в 5 раз, а 3 степени – в 10 раз [34]. На сегодняшний день доказано, что наиболее опасен в отношении развития различных заболеваний висцеральный тип ожирения [35-37], который широко распространен в современном обществе и является главным и обязательным критерием МС [8, 21, 38-42].

Метаболический синдром и образ жизни

Проблема развития МС напрямую связана с образом жизни и нерациональным питанием. С годами накопилось сотни и даже тысячи работ, посвященных МС [43-46]. Фармацевтическими компаниями изобретено огромное количество препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза МС. Но, несмотря на успехи, по данному направлению отсутствуют положительные сдвиги в решении этой проблемы в целом.

На протяжении всего человечества антропометрические данные постоянно изменялись, в основном за счет увеличения роста, в меньшей мере – за счет увеличения массы тела. В последнее время все резко из-

менилось. Образ жизни современного человека резко изменился и перестал соответствовать понятию здорового. Взамен национальным кухням пришла высококалорийная диета: всеобщая «макдональдизация», «кока-коланизация» населения. В крупных индустриальных городах большая часть трудоспособного населения среди выбора мест общественного питания отдает предпочтение различным кафе быстрого питания, где зачастую предлагают пищу, содержащую большое количество жиров, углеводов, соли, сахара, с низким содержанием клетчатки, витаминов и микроэлементов. Поэтому первостепенной стратегией лечения МС остается модификация образа жизни и диетотерапия. МС до развития СД 2 типа является обратимым состоянием, таким образом, вовремя поставив диагноз и начав лечение, можно добиться регресса основных проявлений. Основная цель лечения МС – снижение риска развития ССЗ и СД 2 типа. Лечебные мероприятия в терапии пациентов с МС должны корректировать основные звенья его патогенеза [47]. Основными задачами при лечении пациентов с МС являются: снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, достижение оптимального уровня АД, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Основным компонентом МС, запускающим дальнейший патологический механизм метаболических нарушений, является абдоминальное ожирение (АО). Лечение АО приобретает важное медицинское значение, поскольку рост объема талии напрямую связан с рядом нарушений, которые влияют на продолжительность жизни, опережая такие серьезные факторы риска, как курение и злоупотребление алкоголем [48]. Именно нормализация массы тела обуславливает снижение инсулинорезистентности, улучшение чувствительности к инсулину, снижение АД и регресс нарушенных функций.

По данным ВОЗ здоровье населения на 70% обусловлено образом жизни, поэтому важным фактором борьбы с ССЗ является формирование здорового образа жизни [19, 49, 50]. Данные трех крупных исследований (Da Qing study, DPP, FDP) показали, что изменение образа жизни у лиц, имеющих МС, снижает риск развития СД более 50% [51]. Доказано, что соблюдение диеты и выполнение умеренных физических упражнений продолжительностью не менее 3-6 мес, приводит к достоверному снижению массы тела на 11%, окружности талии на 9%, уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПНП) – на 13%, триглицеридов – на 24%, улучшению инсулиночувствительности – на 15% [52-54]. Снижение массы тела на 5,6 кг на 58% уменьшает риск дальнейшего прогрессирования углеводного обмена, а уменьшение массы тела на 10% приводит к снижению общей смертности

на 10%, снижению смертности от СД на 10%, снижению систолического и диастолического АД на 10 мм рт.ст., увеличению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 8%, снижению триглицеридов (ТГ) на 30% [32, 55-58]. На каждый 1 кг снижения массы тела отмечается снижение общего холестерина на 0,05 ммоль/л, ЛПНП – на 0,02 ммоль/л, ТГ – на 0,015 ммоль/л, повышения ЛПВП – на 0,009 ммоль/л [32].

Диетотерапия при метаболическом синдроме

Диетотерапия является краеугольным камнем в лечении больных с МС, и, пожалуй, самым трудновыполнимым в лечении. Многие диетологи свидетельствуют, что изменение своих пищевых привычек для пациентов с МС является сложной, а порой и непосильной задачей [59]. Несмотря на то, что диетология шагнула далеко вперед в изучении диетических аспектов лечения ожирения, приверженность пациентов к изменению пищевого поведения остается крайне низкой [32, 58, 60]. Трудности возникают и у врачей, рекомендуящих пациентам с МС снижение массы тела. Четко прописанных диетических рекомендаций для лечения больных с МС нет. Есть разработанные диетические столы по Певзнеру, общие рекомендации по гипокалорийному питанию, пищевые пирамиды и т.д. Однако, МС – многокомпонентное заболевание, и если назначать диетический стол по Певзнеру, то следует учитывать все компоненты. При ожирении назначается диетический стол №8 по Певзнеру, при нарушенном углеводном обмене и СД 2 типа – диетический стол №9 с ограничением углеводов, при АГ и сопутствующей ИБС – диетический стол №10, при дислипидемии – ограничение животных жиров, при гиперурикемии и подагре – ограничение поступления пуринов и т.д.). В этой ситуации перед врачом встает вопрос: что именно назначить в диетических рекомендациях. Большинство авторов считает, что питание пациентов с МС должно быть частым и дробным (до 5-6 раз в сут) небольшими порциями, низкокалорийным и содержать низкое количество жиров и простых сахаров. Оптимальный пищевой суточный рацион включает в себя: белки – 15%, сложные углеводы – 55%, простые углеводы – менее 10%, жиры – 30% (из них насыщенных животных жиров должно быть менее 7%) от суточного рациона [32]. Учитывая частое наличие АГ у больных с МС, ограничивают потребление поваренной соли – не более 2-5 г/сутки. Рекомендовано увеличение продуктов, содержащих клетчатку [32, 61]. Необходимо обучить больных расчету суточной калорийности, для создания отрицательного энергетического баланса суточная калорийность должна быть уменьшена на 500 ккал. Калорийность для каждого пациента рассчитывается индивидуально, используя специальные

формулы, учитывая такие составляющие, как пол, возраст, физическую активность [59, 62].

Голодание – неприемлемый способ снижения массы тела. При голодании в клетки тканей человека не поступает глюкоза, которая является основным источником энергии. В отсутствие глюкозы клетки для получения энергии переходят на расщепление жиров, что сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) и кетоновых тел. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление СЖК. Необходимо рекомендовать больному такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия [58].

На современном фармацевтическом рынке имеется огромное количество лекарственных препаратов, которые применяют в лечении отдельных звеньев патогенеза МС: антигипертензивные, гипогликемические, гипохолестериновые, антипуриновые [52], но на первое место в лечении МС вновь возвращаются немедикаментозные методы лечения [17, 51].

Физическая активность при метаболическом синдроме

Повышение физической активности – второй по важности метод немедикаментозного снижения массы тела наряду с диетотерапией. Однако физическая нагрузка должна быть дозированной и индивидуальной для каждого пациента. Описаны и другие методы немедикаментозного воздействия на массу тела, такие как фитотерапия, применение биологически активных добавок, психологическое воздействие, гипноз, ауто-тренинг [59]. Для их широкого применения нет достаточной доказательной базы, их применение их возможно только в качестве дополнительных методов к основному лечению.

Фармакотерапия при метаболическом синдроме

При неэффективности немедикаментозного лечения возникает необходимость назначения медикаментозной терапии снижения массы тела, однако медикаментозное воздействие должно осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных мероприятий [1]. При медикаментозной терапии ожирения необходимо помнить о высокой степени риска ССЗ у пациентов с МС и учитывать влияние на него лекарственных средств. Применение медикаментозных препаратов для лечения ожирения строго ограничено рамками побочных действий и противопоказаний: их используют при ИМТ более 30 кг/м² и при 27 кг/м², сопутствующей патологии и/или более 2-х факторов риска ее развития [59, 63]. По механизму действия лекарственные средства, применяемые для лечения ожи-

рения, делятся на препараты центрального и периферического действия. Многие препараты, которые были изобретены для снижения веса, были сняты с производства из-за большого числа выраженных побочных эффектов, приводящих к высокой летальности больных. Наиболее частое проявление при использовании препаратов, снижающих аппетит, явилось возникновение тяжелой легочной гипертензии. В настоящее время из препаратов центрального действия применяют анорексигены – препараты, снижающие аппетит (флуоксетин), сибутрамин, гормональные препараты, увеличивающие обмен веществ (акарбоза, левотироксин натрия, гликлазид, эстроген и т.д.), блокаторы всасывания жира (орлистат). Флуоксетин является антидепрессантом, увеличивающим содержание серотонина в головном мозге и снижающим аппетит, однако эффективность его невысокая. Препарат сибутрамин подавляет обратный захват норэпинефрина и серотонина, приводит к быстрому наступлению чувства насыщения и снижению аппетита, но повышение АД – частое побочное действие, ограничивающее его применение. Применение сибутрамина у лиц, не страдающих АГ, повышает его уровень на 3-4 мм рт.ст. и увеличивает ЧСС, что повышает риск развития ССЗ [64, 65]. Орлистат – ингибитор панкреатической липазы, тормозит всасывание жиров пищи в желудочнокишечном тракте на 30%, системно не всасывается, однако до конца не изучен [66]. В настоящее время нет убедительных данных о безопасности и эффективности применения препаратов, снижающих массу тела, также у этих препаратов нет доказательной базы на отсроченные результаты [63, 66].

Таким образом, после невероятного количества попыток изобрести таблетку для снижения веса [30, 31, 67, 68], вновь на первое место выходят немедикаментозные методы. Однако в реальной клинической практике немедикаментозное лечение пациентов с МС является трудноосуществимой, а, порой, и непосильной задачей для врача. Так почему же рекомендации по изменению образа жизни на практике неэффективны? Почему диета потеряла свою актуальность?

Здоровый образ жизни

Немало важную роль играет состав современного продукта и применяемые к ним пищевые технологии. Современные пищевые технологии в погоне за коммерческой выгодой делают продукты максимально красивыми, с лучшими органолептическими и экстрактерными свойствами, с высоким гликемическим индексом, максимально удобными в приготовлении. Это приводит к тому, что продукты становятся более рафинизированными и высококалорийными, пищевая промышленность не стремится создать продукт диетическим, отсутствует мотивация для создания про-

дуктов, максимально полезных для здоровья. Современный человек, как правило, житель города, не имеет возможности выбора, и, приходя в магазин, покупатель отдает приоритет продуктам, заведомо невыгодным в диетическом плане.

Нельзя не сказать о том, что у большинства пациентов отсутствует понятие о здоровом образе жизни. Все знают, что не надо принимать алкоголь в избыточном количестве, вредно курить, но понятие здорового питания размыто даже у образованных людей. Понятие здорового продукта смещено к продуктам с низким гликемическим индексом, что не всегда правильно: люди стремятся выбрать продукт без генетически модифицированных и трансгенных продуктов, что, возможно, является правильным, но отнюдь не первостепенным в выборе продуктов. С другой стороны, отсутствует информация в средствах массовой информации, специальной литературе для пациентов. В сети Интернет такой информации либо нет, либо она размыта или завуалирована, т.е. человек изолирован от правильной информации. Понятно, что если у человека есть возможность иметь доступ к информации по здоровому питанию, то у него формируется пищевое поведение, близкое к правильному. Вследствие правильного питания уменьшается вес тела, уменьшается объем талии, улучшаются антропометрические показатели, уменьшается риск развития ССЗ и СД [69].

Важной задачей является не только снижение веса до оптимальных показателей, но и дальнейшее поддержание его на определенном уровне. Зачастую пациенты не имеют представления о том, каким должен быть их вес и окружность талии. Ключевым моментом для людей, мотивированных для снижения своего избыточного веса, является курсовой подход. В различных клиниках широко распространено лечение голодом и различные методики разгрузочных дней, тогда как лучший подход – это подход, оптимально подобранный под жизнь человека. Изменение плана питания, образа жизни должно восприниматься пациентом относительно легко, не становиться обременительным, достаточно легко выполняться длительное время. Чем больше врач вмешивается в образ и стиль жизни пациента, тем меньше надежды на успех: комплаентность и длительное выполнение любого назначения имеет прямую зависимость от мотивированности человека, от свойства личности, а также от степени изменения образа жизни. Количество рекомендаций, которое должен давать врач, должно быть ограничено, его задача – выработать строго ограниченное, но максимально эффективное количество рекомендаций.

Диета больного с МС должна не только обеспечивать снижение веса, но и не вызывать обменных нарушений и не провоцировать повышение АД. Голодание в данном случае противопоказано, так как является тяжелым

стрессом, и при имеющихся метаболических нарушениях может привести к острым сосудистым осложнениям, депрессии, срыву в «пищевой запой» [38]. Снижение массы тела должно быть постепенным. Быстрое и резкое снижение массы тела на 10–20 кг приводит к уменьшению гормона лептина, что ведет к компенсаторному, трудно преодолимому чувству голода и увеличению потребления пищи [70, 71].

Одной из проблем увода от приоритетных задач является самостоятельное расширение физических нагрузок с недостаточным изменением рациона питания. Деньги и время затрачиваются на фитнес, тренажерные залы, бассейн, но зачастую без должного эффекта. Это связано с тем, что все же приоритетной задачей для пациентов с МС помимо увеличения физической активности является изменение питания. Даже занимаясь спортом, без снижения калорийности пищи, без ее качественного пересмотра достичь нужных результатов невозможно.

Нельзя не сказать о том, что большой проблемой в лечении пациента с МС, является отсутствие у врача возможности и времени для работы с такими пациентами. На амбулаторном приеме у врача-клинициста не хватает времени на обучение пациентов с МС. Указывая на необходимость соблюдения диеты и выполнения физических нагрузок, врачи в основном ограничиваются короткими рекомендациями и/или раздачей памяток о правильном питании. Пациенты остаются мало информированы о своем заболевании, его последствиях и правильной организации своего немедикаментозного и медикаментозного лечения. Практикующие врачи на амбулаторном приеме ограничиваются общими словами и фразами, например «вам нужно похудеть» или «вам необходимо снизить вес», не объясняя, зачем пациенту необходимо худеть, не объясняя, как ему нужно худеть. Отсутствует широкая сеть специальных кабинетов для работы с такого рода пациентами, более того, врач не обладает ни временем для широкого и внятного объяснения методики снижения веса, ни необходимой информацией. Отсутствуют и центры, где бы занимались такими пациентами.

Для лечения и профилактики многих заболеваний (артериальной гипертензии, СД, бронхиальной астмы и т.д.) в России созданы Центры здоровья, где с успехом проводят «Школы Здоровья», в каждой из которых разработаны программы по обучению больных, и которые зарекомендовали свою эффективность в реальной клинической практике [5, 28, 49, 72]. Созданы общества для больных алкоголизмом, наркоманией, но для пациентов, страдающих МС, избыточной массой тела таких школ нет.

На сегодняшний день существует несколько обучающих программ и школ для пациентов, страдающих СД: «Сахарный диабет – образ жизни» [73], «Школа для

пациента с сахарным диабетом», программа обучения пациентов с сахарным диабетом, опыт работы «Школы психофизической саморегуляции при Российской Диабетической Ассоциации» [74], которые нашли широкое применение в клинической практике и показали свои положительные результаты. Для эффективного лечения артериальной гипертензии с успехом используется «Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения», разработанная академиком РАМН Р.Г. Огановым и внедренная в клиническую практику с 2002 г [75]. На базе многих лечебно-профилактических учреждений созданы «Центры здоровья», в которых читаются лекции по формированию здорового образа жизни для пациентов с артериальной гипертензией, бронхиальной астмой, заболеваниями опорно-двигательного аппарата [72]. Эффективность программ по снижению смертности от ССЗ в основном обусловлены профилактикой и во многом зависят от активного участия в них самих пациентов и их ближайших родственников [49].

По данным литературы практически отсутствуют работы, посвященные целесообразности создания «Школ здоровья для пациентов, страдающих МС», основанных на обучении правильному питанию, изменению образа жизни, пищевому поведению, правильному расчету физической нагрузки. В единичных работах рассматривалось влияние внедрения «Школы пациентов с МС» на показатели качества жизни и приверженность к лечению, в которых отмечено повышение степени соответствия врачебным назначениям благодаря обучению пациентов [76]. Между тем под редакцией Р.Г. Оганова выпущено руководство «Школа здоровья. Избыточная масса тела и ожирение» [77], где изложены сведения по организации и проведению школ здоровья для людей с избыточной массой тела и ожирением. Там же подробно представлена информация о нормальной массе тела и методах ее оценки, вариантах ожирения и о вреде, которое несет избыточная масса тела организму. Кроме того, в нем изложены принципы снижения массы тела: правила здорового питания и физической активности, методы медикаментоз-

ного и хирургического лечения ожирения. Отдельный раздел посвящен метаболическому синдрому, как одному из серьезных последствий избыточной массы тела. Однако, несмотря на высокую значимость проблемы ожирения, повсеместную распространенность в клинической практике данная «Школа здоровья» не получила [59].

Напрашивается вывод о необходимости создания таких школ, а обучать в них нужно как пациентов, так и практикующих врачей. Необходимо, чтобы и врачи на амбулаторном приеме, и врачи, преподающие в этой школе, преподносили пациентам одну и ту же информацию, говорили на одном и том же языке, были бы одинаково мотивированы. Необходимо создание единой концепции снижения веса, чтобы врачи преподавали правила обучения с минимальными изменениями. Цель врача в данном случае – сформировать у пациента устойчивую мотивацию, направленную на длительное выполнение врачебных рекомендаций.

Закключение

Таким образом, эффективность внедрения в практику лечения больных МС обучающих программ и «Школ здоровья» изучено недостаточно и вызывает закономерный научный интерес. Дополнительно, в помощь, можно привлечь и физиотерапевтические мероприятия, занятия в залах лечебной физкультуры, массаж, электромеханостимуляцию, лазерную липодеструкцию и т.д. Конечно, все это требует больших экономических затрат, но при достижении конечного результата – снижения веса и уменьшения объема талии до здоровых показателей все эти затраты окупаются снижением развития хронических инвалидизирующих заболеваний, сердечно-сосудистой смертности, которые сокращают население нашей страны.

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. Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;103(3):286-8.
2. Reaven G.M. Why a cluster is truly a cluster insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin.Chem.* 2008;54(5):785-7.
3. Gheita T.A., El-Fishawy H.S., Nasrallah M.M., Hussein H. Insulin resistance and metabolic syndrome in primary gout. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(6):521-5.
4. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J. of clinic.endocrin. and metab.* - 2004.- №89(6). - P. 2548-2556.
5. Kalinina A.M. Health education for patients as a factor in increasing the effectiveness of arterial hypertension control. *Trudnyy Patsient*. 2006;4(8):2-23. (In Russ.) [Калинина А.М. Школа здоровья для больных как фактор повышения эффективности контроля артериальной гипертензии. *Трудный Пациент*. 2006;4(8):2-23].
6. Chazova I.E., Sliver V.B. Metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2003;3:32-8. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2003;3:32-8].
7. Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H. et al. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444-9.
8. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2001;2(9):56-60. (In Russ.) [Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский Медицинский Журнал*. 2001;2(9):56-60].
9. Mikhalevich S.I., Eshchenko A.V. Obstetric problems in patients with metabolic syndrome. *Meditsinskie Novosti*. 2011;6:19-22. (In Russ.) [Михалевич С.И., Ещенко А.В. Акушерские проблемы у пациенток с метаболическим синдромом. *Медицинские Новости*. 2011;6:19-22].
10. Aliyeva N.A. Features endocrine status of adolescent girls with obesity of various origins. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2007;(1):26-9. (In Russ.) [Алиева Н.А. «Особенности эндокринного статуса девушек-подростков с ожирением различного генеза». *Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета*. 2007;(1):26-9].
11. Kazeka G.R. Metabolic syndrome. Novosibirsk: Siberian University Press; 2000. (In Russ.) [Казека Г.Р. Метаболический синдром. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2000].

12. Zhuravlev O.V., Romantsov E.B., Babtsev A.F., eds. The metabolic syndrome in children and adolescents: a tutorial. Blagoveshchensk: Bukvits; 2012. (In Russ.) [Журавлев О.В., Романцов Е.Б., Бабцев А.Ф., ред. Метаболический синдром у детей и подростков: учебное пособие. Благовещенск: Букиц; 2012].
13. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.L. et al. Hypertension and obesity. Recent Prog Horm. Res. 2004;59:169-205.
14. Peterson L.R., Herrero P., Schechtman K.B. et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. Circulation. 2004;109:2191-6.
15. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288:2709-16.
16. Mamedov M.N. According to the materials of the I International Congress on prediabetes and metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya. 2005; 11 (3): 11-3. (In Russ.) [Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому. Артериальная гипертензия. 2005;11(3):11-3].
17. Dedov I.I. Academician Dedov interview. Sakhar'nyy Diabet. 2011;1:12-4. (In Russ.) [Дедов И.И. Интервью академика Дедова. Сахарный Диабет. 2011;1:12-4].
18. Kolopkova T.A., Blinova V.V., Skvortsov Y.I., Subbotina V.G. Metabolic syndrome X pandemic of the XXI century. Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal. 2008;4(3):130-4. (In Russ.) [Колопкова Т.А., Блинова В.В., Скворцов Ю.И., Субботина В.Г. Метаболический синдром X-пандемия XXI века. Саратовский Научно-Медицинский Журнал. 2008;4(3):130-4].
19. Bubnova M.G. Obesity: Causes and mechanisms of increase in body weight, approaches to correction. Consilium Medicum. 2005;(5):11-9. (In Russ.) [Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. Consilium Medicum. 2005;(5):11-9].
20. Mamedov M.N., Oganov R.G. Epidemiological aspects of the metabolic syndrome. Kardiologiya. 2004;(9):4-8 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. Кардиология. 2004;(9):4-8].
21. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Chernova E.M., Popova I.R. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Rossiyskie Meditsinskie Vesti. 2012;17(3):19-24. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М., Попова И.Р. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. Российские Медицинские Вести. 2012;17(3):19-24].
22. Hajer G.R., van Haefen T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J. 2008;29(24):2959-71.
23. Yavelov I.S. Sudden cardiac death in the metabolic syndrome. Trudnyy Patsient. 2012;6:22-4. (In Russ.) [Явелов И.С. Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме. Трудный Пациент. 2012;6:22-4].
24. Empana J-P, Ducimetiere P, Balkau B., Jouve X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. Eur Heart J. 2007;9:1149-54.
25. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care. 2005;28:1769-78.
26. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G., Shestov D.B. Role in systolic and diastolic blood pressure for prediction of mortality from cardiovascular disease. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2002;1:4-15. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2002;1:4-15].
27. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H. et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care. 2005;8:2013-8.
28. Selvin E., Coresh J., Golden S.H. et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med. 2005;165(16):1910-6.
29. Fontbonne A., Eschwege E et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 1-years follow up of the Paris Prospective Study. Diabetologia. 1989;32:300-4.
30. Mychka V.B., Bogieva R.M., Chazova I.E. Acarbosa - a means of preventing multiple cardiovascular risk factors of the metabolic syndrome. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2003;12(2):80-5. (In Russ.) [Мычка В.Б., Богиева Р.М., Чазова И.Е. Акарбоза – средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома. Клиническая Фармакология и Терапия. 2003;12(2):80-5].
31. Grundy S.M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2595-600.
32. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Clinical variants of metabolic syndrome. Moscow: Medical Information Agency; 2012. (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. Москва: Медицинское Информационное Агентство; 2012].
33. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation. 2004;110:1245-50.
34. Stern M.P., Williams K., Gonzalez-Villalpando C. et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care. 2004;27:2676-81.
35. Berezina A.V., Belyayeva O.D., Berkovich O.A., et al. Quality of life in patients with abdominal obesity in reducing body weight through diet and physical exercise. Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina. 2011;39(2):23-30. (In Russ.) [Березина А.В., Беляева О.Д., Беркович О.А., и др. Качество жизни у больных абдоминальным ожирением при снижении веса тела с помощью диеты и физических тренировок. Профилактическая и Клиническая Медицина. 2011;39(2):23-30].
36. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes. 2007;56(4):1010-3.
37. Hamdi O., Porramatic S., A-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr. Diabetes Rev. 2006;2(4):367-73.
38. Adasheva T.V., Demicheva O.J. Metabolic syndrome - the basis of pathogenetic therapy. Lechashchiy Vrach. 2003; 10: 24-8. (In Russ.) [Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. Лечащий Врач. 2003;10:24-8].
39. Blagosklonnaya Y.V., Shlyakhto E.V., Krasil'nikova E.I. Metabolic cardiovascular syndrome. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2001;9(2):67-70. (In Russ.) [Благосклонная Я.В., Шлякхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Русский Медицинский Журнал. 2001;9(2):67-70].
40. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Chernova E.M. Epicardial fat and non-alcoholic fatty liver disease. Serdtse. 2012; 11 (4): 13-5. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Эпикардиальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени. Сердце. 2012; 11(4):13-5].
41. Calabro P., Yeh E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. Subcell Biochem. 2007;42:63-91.
42. Correa C. The patents from position of nation health. Essential Drug Monitor. 2001;28&29:36.
43. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Obesity. Moscow: MIA; 2004. (In Russ.) [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение. Москва: МИА; 2004].
44. Shestakova M.V., Dedov I.I. Ways of prevention of diabetes type 2. Diabetes and cardiovascular disease. Sakhar'nyy Diabet. 2002;(4):34-8. (In Russ.) [Шестакова М.В., Дедов И.И. Пути профилактики сахарного диабета 2го типа. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Сахарный Диабет. 2002;(4):34-8].
45. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109 Suppl 2:86-93.
46. Liese A.D., Majer-Davis E.J., Haffner S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. Epidemiol Rev. 1998;20:157-72.
47. Edvin A.M., Gale E. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. BMJ. 2008;336:6401.
48. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2289-304.
49. Dedov I.I., Butrova S.A., Savelyeva L.V. The efficacy of motivational training obese patients. Ozhirenie i Metabolizm. 2004;(2):25-9. (In Russ.) [Дедов И.И., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Эффективность мотивационного обучения больных ожирением. Ожирение и Метаболизм. 2004;(2):25-9].
50. Bolton-Smith C., Woodward M. Dietary composition and fat to sugar ratios in relation to obesity. Int J Obes. 1994;18:820-8.
51. Valensi P. All in one. Monde Moderne (France). 2004;71-110;184-209.
52. Mamedov M.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Moscow: Multiprint; 2005. (In Russ.) [Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. Москва: Мультипринт; 2005].
53. Ballor D.L., Poehlman E.T. Exercise-training enhances fat-free mass diversification during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994;18:35-40.
54. Bjorntorp P. Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19(Suppl 4):1-4.
55. Tereshchenko I.V. Endocrine disorders in boys and girls during puberty. Moscow: Soyuzmedinform; 1991. (In Russ.) [Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде. Москва: Союзмединформ; 1991].
56. Tsaregorodtsev G.I., ed. Philosophical and socio-hygienic aspects of teaching about health. Moscow: Meditsina; 1975. (In Russ.) [Царегородцев Г.И., ред. Философские и социально-гигиенические аспекты учения о здоровье. Москва: Медицина; 1975].
57. Atras W.S., Kraemer H.C., Berkowitz R.I. et al. Does a vigorous feeding style influence early development of adiposity? J Pediatr. 1987;110:799-804.
58. Astrup A., Buemann B., Western P., et al. Obesity as an adaptation to a high fat diet: evidence from a cross-sectional study. Am J Clin Nutr. 1994;59:350-5.
59. Yeganyan R.A., Kalina A.M. School of Health. Overweight and obesity. Moscow: Geotar Media; 2010. (In Russ.) [Егян Р.А., Калинина А.М. Школа здоровья. Избыточная масса тела и ожирение. Москва: Геотар-Медиа; 2010].
60. Birketvedt G.S., Florholmen J., Sundsfjord J., et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. JAMA. 1999;282(7):657-63.
61. Bandini L.G., Schoeller D.A., Dietz W.H. Energy expenditure in obese and non obese adolescents. Pediatr Res. 1990;27:198-203.
62. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation. 2005;112(17):2735-52.
63. Mkrtumyan A.M., Podachina S.V. A comprehensive approach to the treatment of obesity. Effektivnaya Farmakoterapiya v Endokrinologii. 2007;(1):12-7. (In Russ.) [Мкртумян А.М., Подачина С.В. Комплексный подход в лечении ожирения. Эффективная Фармакотерапия в Эндокринологии. 2007;(1):12-7].
64. Vertkin A.L., Arinina E.N., Morgunov L.Y., et al. Metabolic syndrome and hypogonadism in men: Real interaction, approaches and pharmacotherapy. Terapevt. 2006;11-12:59-66. (In Russ.) [Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю., и др. Метаболический синдром и гипогонадизм у мужчин: реальные взаимодействия, подходы и фармакотерапия. Терапевт. 2006;11-12:59-66].
65. Hansen D., Toubro S., Stock M. et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23(10):1016-24.
66. Ackroff K., Scalfani A. Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats. Am J Physiol. 1996;271(1 Pt2):48-54.
67. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2003;3:32-8. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2003;3:32-8].

68. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica; 2004. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва: Медиа Медика; 2004].
69. Podobed V.M. Metabolic syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Zdravookhranenie. 2005;4:42-7. (In Russ.) [Подобед В.М. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Здравоохранение. 2005;4:42-7].
70. Starkova N.T., Dvoryashina I.V. The metabolic syndrome is insulin resistance: the basic concept and effect. Ter Arkhiv. 2004;10:54-8. (In Russ.) [Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие. Терапевтический Архив. 2004;10:54-8].
71. Oganov R.G., Mamedov M.N., ed. School for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Moscow: Meditsinskaya Knoga; 2007. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., ред. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Москва: Медицинская Книга; 2007].
72. Belostotskii A.V., Vinokurov V.G., Allenov A.M. Organization of interaction of health centers and offices in Moscow prevention. Byulleten 'Natsional'nogo Nauchno-issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorov'ya Imeni N.A. Semashko. 2014;(1):43-6. (In Russ.) [Белостоцкий А.В., Винокуров В.Г., Алленов А.М. Организация взаимодействия центров здоровья и отделений профилактики Москвы. Бюллетень Национального Научно-исследовательского Института Общественного Здоровья Имени Н.А. Семашко. 2014;(1):43-6].
73. Ametov A.S. Obesity is an epidemic of the XXI century. Ter Arkhiv. 2002;74(10):5-7. (In Russ.) [Аметов А.С. Ожирение эпидемия XXI века. Терапевтический Архив. 2002;74(10):5-7].
74. Patient education program with diabetes. Experience School psychophysical self-regulation of the Russian Diabetes Association. Moscow: KUBK-a; 1996. (In Russ.) [Программа обучения пациентов с сахарным диабетом. Опыт работы Школы психофизической саморегуляции при Российской Диабетической Ассоциации. Москва: КУБК-а; 1996].
75. Oganov R.G., eds. School for patients with arterial hypertension. Information handbook for doctors. Moscow: GNITSPM; 2002. (In Russ.) [Оганов Р.Г., ред. Школа для пациентов с артериальной гипертензией. Информационно-методическое пособие для врачей. Москва: ГНИЦПМ; 2002].
76. Khokhlov A.L., Zhilina A.N., Lisenkova L.A. Comprehensive analysis of the effectiveness of atorvastatin in the correction of metabolic syndrome. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2007;6:501. (In Russ.) [Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Лисенкова Л.А. Комплексный анализ эффективности применения аторвастатина в коррекции метаболического синдрома. Русский Медицинский Журнал. 2007;6:501].
77. Oganov R.G. (eds.), Eganyan R.A. School of Health. Overweight and obesity. Guidelines for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.) [Оганов Р.Г. (ред.), Егян Р.А. Школа здоровья. Избыточная масса тела и ожирение. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010].

About the Authors:

Svetlana N. Strelkova - MD, Head of the Cardiology Department, Moscow City Out-patient Clinic №210

Konstantin V. Ovsyannicov - MD, Ph.D., Professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Yevdokimov

Utkina Natalya Ivanovna - MD, Internal Medicine Specialist, Moscow City Out-patient Clinic №210

Сведения об авторах:

Стрелкова Светлана Николаевна – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением, Городская поликлиника №210

Овсянников Константин Валерьевич – к.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Уткина Наталья Ивановна – врач-терапевт, Городская поликлиника №210

Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине

Александр Владимирович Шабров^{1*}, Анна Григорьевна Апресян²,
Александр Львович Добкес², Сергей Юрьевич Ермолов²,
Татьяна Владиславовна Ермолова², Софья Григорьевна Манасян²,
Сергей Викторович Сердюков²

¹ Институт экспериментальной медицины
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия

Обзор содержит описание наиболее распространенных методов оценки и мониторинга «эндотелиальной дисфункции», рассматриваемых с позиций оценки их информативности и применимости в практической медицине. В тексте термин «функция эндотелия» толкуется, преимущественно, как функция регуляции капиллярного кровотока, осуществляемая за счет динамической смены фаз вазоконстрикции и вазодилатации сосудов резистивного типа (в соответствии с меняющимися потребностями клеточного обмена веществ). При этом оценка эндотелиальной дисфункции понимается как обобщенный показатель степени и характера нарушений регуляции периферического кровообращения, в частности, как оценка дисбаланса эндотелий-зависимых вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов или рассогласования локальной и центральной реакции системы регуляции капиллярного кровотока на различные функциональные пробы или иные воздействия – например, на холодовую пробу или на пробу с локальной ишемией.

Все рассматриваемые методы оценки эндотелиальной дисфункции делятся в обзоре на инвазивные и неинвазивные. Основное отличие инвазивных методов заключается в прямом воздействии на эндотелий коронарных или иных сосудов с помощью введения в них вазоактивных веществ, например, ацетилхолина. При этом реакцию на пробу (расширение или сужение сосуда) оценивают коронарографически или по данным ультразвукового исследования. Неинвазивные методы оценки эндотелиальной дисфункции или функции регуляции периферического кровообращения рассматриваются как наиболее перспективные для широкого применения. В частности, выделяются два базовых метода, лежащие в основе функциональных тестов: методика ПАТ (периферический артериальный тонус) и ПГГ (полигепатография).

Во многих современных научных исследованиях оценкам эндотелиальной дисфункции отводится очень важная роль. Их рассматривают как показатели, характеризующие наиболее общие и часто встречающиеся факторы возникновения множества различных заболеваний. Подобные оценки могут быть полезны и в повседневной медицинской практике. Многочисленные исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что оценка функции эндотелия предоставляет клиницисту важную информацию, существенную для персонализированного подбора терапии – в частности, для учета индивидуальных особенностей локального и центрального ответа системы регуляции периферического кровообращения на различные функциональные пробы или иные воздействия.

Ключевые слова: функция эндотелия, факторы риска, атеросклероз, гипертоническая болезнь, хронические заболевания печени.

Для цитирования: Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):733-742. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742>

Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine

Alexander V. Shabrov^{1*}, Anna G. Apresyan², Alexander L. Dobkes², Sergey U. Ermolov², Tatiana V. Ermolova², Sofia G. Manasyan², Sergey V. Serdyukov²

¹ Institute of Experimental Medicine. Academica Pavlova ul. 12, Saint-Petersburg, 197376, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, St. Petersburg, 191015 Russia

A review contains a description of the most common methods of evaluation and monitoring of "endothelial dysfunction" that are assessed in terms of their information content and applicability in the practice of medicine. The term "endothelial function" is interpreted primarily as a function of the regulation of capillary blood flow, carried out by the expense of the dynamic change of the phase of vasoconstriction and vasodilatation in vessels of resistive type (in accordance with the changing needs of cellular metabolism). Assessment of endothelial dysfunction is understood as a generalized indicator of the extent and nature of violations of the regulation of peripheral circulation. It includes an assessment of imbalances between endothelium-dependent vasoconstrictor and vasodilating factors or mismatch of the local and central regulation of capillary blood flow in response to various functional tests or other effects (eg, cold test, or test with local ischemia).

All methods of endothelial dysfunction assessment in the survey are divided into invasive and non-invasive. The main feature of invasive methods lies in the direct effect on the endothelium of the coronary or other vessels by introducing into these vessels vasoactive substances such as acetylcholine. Response to the test (vasoconstriction or vasodilation) is evaluated by coronary angiography or by ultrasound. Non-invasive methods of the assessment of endothelial dysfunction or functions of regulation of the peripheral circulation are regarded as the most promising for widespread use. There are two basic methods that underlie functional tests: methods PAT (peripheral arterial tone) and PHG (polyhepatography).

Assessment of endothelial dysfunction in many modern scientific researches is important. They are regarded as the causative factors of many different diseases. Such assessments can be useful in everyday medical practice. Assessment of endothelial function provides the clinician with critical informa-

tion essential for a personalized selection of therapy. In particular, for taking into account the individual characteristics of the local and central regulatory system response of peripheral blood circulation in the various functional tests, or other effects.

Keywords: endothelium function, risk factors, atherosclerosis, hypertension, chronic liver disease.

For citation: Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.U., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):733-742. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742

*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): serdyukovsv@yandex.ru

Received / Поступила: 13.10.2016

Accepted / Принята в печать: 20.10.2016

Введение

Открытие активной роли эндотелия (гораздо большей, чем пассивное посредничество между кровью и стенкой сосуда) привело к существенному прогрессу в области сосудистых исследований [1]. Обычно термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ. При этом «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается как патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [2] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [3]. В клинической практике ЭД ассоциируется, прежде всего, с различными нарушениями условий капиллярного кровотока, обеспечивающего требуемый клеточный обмен веществ. Важно отметить, что с ЭД связано подавляющее большинство сердечно-сосудистых факторов риска [4].

Эндотелиальная дисфункция была обнаружена в коронарных эпикардальных и резистивных сосудах, а также в периферических артериях, так что ее можно рассматривать как системное состояние [5]. Необходимо подчеркнуть, что процесс атеросклероза начинается уже в начале жизни, и ЭД способствует атерогенезу, предшествуя развитию морфологических изменений сосудов [6].

За последние 25 лет были разработаны многие методологические подходы к оценке функции эндотелия у человека [7]. Возможности измерения показателей, характеризующих эндотелиальную функцию, широко применяются в научных исследованиях. Однако их использование в качестве клинического инструмента в ежедневной медицинской практике еще не состоялось. Методы выявления ЭД не приводятся в клинических руководствах, не рекомендованы для планирования первичной или вторичной профилактики сосудистых заболеваний.

Цель данного обзора – представить наиболее часто используемые методы оценки показателей, характеризующих ЭД в организме человека.

Устоявшаяся терминология

Известно, что эндотелиоциты имеют выраженную метаболическую активность и выполняют целый ряд функций (табл. 1). В частности, они синтезируют вещества, которые обеспечивают:

- атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки
- регуляцию адгезии сосудистой стенки
- регуляцию тонуса сосудов
- регуляцию роста сосудов

В осуществлении перечисленных выше функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и однонаправлена (табл. 1). Так, например, эндотелин-1 может играть роль и протромбогенного фактора, и стимулятора роста сосудов. А простаглицлин (PGI_2) и оксид азота (NO) – роль факторов и антитромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

Проявление недостаточности любой из перечисленных функций, обозначенных в табл. 1, может оказаться существенным, но практически во всех случаях заболевания важна объединяющая их, интегральная функция регуляции периферического кровотока (общая периферическая «сосудистая функция»), в частности, функция локальных и центральных механизмов обеспечения требуемого капиллярного кровотока в единой системе регуляции кровообращения. В клинической практике именно эта функция в наибольшей степени соответствует сложившимся терминам «функция эндотелия» (эндотелиальная функция, ЭД) или «сосудистая функция», а ее недостаточность – термину «эндотелиальная дисфункция». Она обусловлена нарушением баланса метаболической активности группы клеток, осуществляющих выработку и взаимодействие различных вазоактивных факторов. Локальные и центральные механизмы регуляции периферического кровотока тонко дополняют друг друга. В частности, к централь-

Table 1. Endothelial functions

Таблица 1. Функции эндотелиоцитов

Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота (NO)
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена (TPA)
Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Простациклин (PGI ₂)
Ангиотензин-IV	
Эндотелин-1	
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-II	Эндотелин
Тромбоксан (TXA ₂)	Простациклин (PGI ₂)
Простагландин H ₂	Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-II	Простациклин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	C-натриуретический пептид

ным механизмам можно отнести нейрогуморальные механизмы регуляции общего периферического сопротивления и насосной функции сердца. Центральные механизмы активизируются тогда, когда локальных механизмов регуляции оказывается недостаточно.

В конечном счете, функция всей системы кровообращения – это транспортное обеспечение метаболических процессов жизнедеятельности клеток в тканях организма, обеспечение процессов ассимиляции и диссимиляции продуктов клеточного обмена веществ, переносимых кровью, за счет оперативной регуляции давления и расхода крови в капиллярах и оперативной регуляции, соответствующей текущим изменениям осмотического давления продуктов клеточного обмена в межклеточной жидкости и фаз циклов жизнедеятельности близлежащих клеток.

Нормальный тонус сосудов, их способность к адекватному изменению своего проходного сечения и, соответственно, гемодинамического сопротивления, обеспечивается за счет оперативного, рефлекторного изменения упругости стенок сосудов. Это достигается путем систематического напряжения (вазоконстрикции) и последующего расслабления (вазодилатации) сосудов мышечного или мышечно-эластического типа, расположенных в резистивной части артериальной сети и в прекапиллярных или посткапиллярных сфинктерах. В магистральных сосудах эластического типа изменение проходного сечения происходит пассивно, в соответствии с пульсациями давления крови. Упругость их стенок зависит только от морфологических изменений, происходящих в процессе общего ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Но и в ма-

гистральных сосудах проявляется метаболическая активность эндотелия, оказывая дополнительное влияние на всю систему регуляции кровообращения.

Гипертонус сосудов, рост периферического сопротивления и компенсаторная артериальная гипертензия со всеми возможными осложнениями возникают, чаще всего, вследствие сбоев механизмов вазодилатации, в частности, недостаточности эндотелий-зависимой дилатации или дисфункции эндотелия. Вазоконстрикция, спазмирование мышечных компонентов стенки сосудов протекает гораздо быстрее и энергичнее, чем их расслабление.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [8].

В 1998 г. Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнарро получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы. Авторами было установлено, что нитроглицерин и сходные лекарства действуют как вазодилататоры в результате преобразования их, с участием эндотелия, в оксид азота NO, который оказывает основное расслабляющее действие

Table 2. The main manifestations of vascular remodeling in various pathological conditions

Таблица 2. Основные проявления ремоделирования сосудов при различных патологических состояниях

Патологические состояния	Процесс Ремоделирования	Функциональные последствия
Артериальная гипертензия	Гипертрофия стенки артерии Уменьшение числа артериол Уменьшение числа коронарных капилляров	Уменьшение эластичности артерии Уменьшение податливости желудочков Увеличение сопротивления кровотоку
Атеросклероз	Утолщение интимы артерий Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилаторного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку
Рестеноз	Образование неоинтимы Экспрессия молекул, обеспечивающих прилипание Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилаторного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку

на кровеносные сосуды. Кроме того, молекулы NO ингибируют такие ключевые звенья в развитии атеросклероза, как адгезия и агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и миграция, а также пролиферация клеток гладких мышц. Была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – изучение роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и поиск способов эффективной ее коррекции. В микроциркуляции также играют важную роль простагландин и эндотелиальные гиперполяризационные факторы (EDHF, обобщающий термин для веществ и сигналов, гиперполяризующих сосудистые миоциты путем открытия зависимых от напряжения каналов [9]).

В настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сердечно-сосудистого континуума. Так обозначают непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний от исходных факторов риска до развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности [10]. В этом континууме при любом генезе заболевания можно обнаружить процессы нарастания дисбаланса эндотелиальной системы (недостаточность механизмов вазодилатации) и степени сердечно-сосудистого ремоделирования (компенсаторного повышения АД, пролиферации, увеличение численности гладкомышечных клеток сосудов или роста их размеров и общего изменения соотношения толщины стенки к просвету сосуда) (табл. 2). Эти явления сопровождаются повышением периферического сопротивления, увеличением жесткости аорты и крупных эластических сосудов. Наблюдаемое при этом возрастание скорости распространения пульсовой волны расценивают как прогностический признак развития сердечно-сосудистых осложнений и повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Аналогичная концепция морфофункционального печеночного континуума может быть предложена и применительно к хроническим заболеваниям печени

(ХЗП). При ХЗП под воздействием этиологического фактора происходит увеличение провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса наблюдается активация звездчатых клеток печени: теряются жировые включения, липоцит постепенно превращается в фибробласт, увеличивается контрактильность клетки. Так можно представить непрерывное нарастание локальных нарушений внутрипеченочного кровотока, приводящего к искажению регенерации и архитектоники печени с последующим развитием фиброза и нарастанием портальной гипертензии. Все это происходит на фоне перестройки центральной гемодинамики, что усугубляет дисбаланс системы регуляции периферического кровотока и в значительной степени определяет динамику заболевания.

Следует отметить, что в литературе описано много клинических состояний, связанных с ЭД (атеросклероз, гипертоническая болезнь, посттрансплантационная, эндокринные возрастные нарушения и т. д.).

Таким образом, и при сердечно-сосудистых заболеваниях, и при ХЗП способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, а образование вазоконстрикторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Это состояние и определяется как ЭД [11].

Существует и другое определение ЭД, под которой понимается дисбаланс между релаксацией и констрикцией, между анти- и протромбогенезом, антипролиферацией и пролиферацией [12].

В последнее время сложилось более узкое представление об ЭД как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция оксида азота. Оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия, кроме того, является фактором наиболее чувствительным к повреждению. Важнейшим фактором нарушения образования и/или биодоступности оксида азота является избыточное об-

разование активных форм кислорода (АФК), что наблюдается при многих заболеваниях [13]. Оксид азота тормозит адгезию, агрегацию тромбоцитов и рост формирующегося тромба [14]. Он способен стимулировать ангиогенез, что потенциально важно в условиях ишемии миокарда [15].

Когда говорят об оценке или «измерении» функции эндотелия (сосудистой функции) применительно к задачам медицинской практики, то, как правило, имеют в виду выявление значений показателей, характеризующих, прежде всего, недостаточность локальной или общей периферической реакции системы кровообращения на соответствующие функциональные пробы, в частности, на временное изменение условий микроциркуляции крови в локальной области (холодовая или окклюзионная проба), или на экзогенное воздействие эндотелий-зависимых сосудорасширяющих веществ (общее или локальное, путем внутриаортального введения вазоактивных веществ, таких как ацетилхолин, брадикинин, серотонин, нитроглицерин и других [2]).

В клинической практике не менее важна оценка показателей, характеризующих центральную реакцию на локальные нарушения кровообращения. При сохранной функции эндотелия и достаточной локальной реакции единой системы регуляции периферического кровотока центральная реакция на его локальные нарушения минимальна. В случае недостаточности локальной реакции центральная реакция активизируется. При этом важное клиническое значение может иметь оценка показателей, характеризующих не только активность центральной реакции, но и ее преобладающую направленность. В частности, она может проявиться либо в общей дилатации сосудов резистивного типа (в «раскрытии» периферии) и использовании резервов насосной функции сердца, либо в повышении общего периферического сопротивления (в «обкрадывании» периферии) для обеспечения кровоснабжения наиболее жизненно важных органов.

Методы оценки функции эндотелия

Методы исследования функции эндотелия или ЭД можно разделить на две большие группы. Первая группа может быть представлена инвазивными методами, в которых применяют инструментальные методы и клиничко-лабораторные исследования. Вторая – это группа неинвазивных методик, в основном опирающаяся на методы функциональной диагностики. «Золотого стандарта» для исследований функции эндотелия в настоящее время пока не существует (табл. 3).

Клиничко-лабораторные исследования

Лабораторными биохимическими маркерами дисфункции эндотелия являются молекулы межклеточной

адгезии 2 типа (intercellular adhesion molecule-2, ICAM-2), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), E-селектин (E-selectin), P-селектин (P-selectin) и sCD40L (soluble CD40 ligand), а также цитокины – интерлейкин-6 и 18, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и эндотелин-1 (ET-1). Генетические маркеры включают фактор фон Виллебранда (vWF), ангиотензин I-превращающий фермент (angiotensin I converting enzyme, ACE), препроэндотелин (ET)-1, эндотелин I-превращающий фермент (endothelin I converting enzyme, ECE-1), В-рецепторы эндотелина, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фактор транскрипции NF-κB, ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин.

Одним из важных биохимических маркеров функции эндотелия является молекула оксида азота (NO). Снижение синтеза NO является главным в развитии дисфункции эндотелия. Однако нестабильность и короткий период жизни NO резко ограничивают применение метода оценки NO, изучение же стабильных метаболитов NO в плазме или моче (нитратов и нитритов) рутинно в клинической практике не применяется в связи с чрезвычайно высокими требованиями к подготовке больного к исследованию.

Инвазивные методы

Наиболее широко применяемые методы диагностики ЭД основаны на регистрации изменений диаметра артерий в ответ на воздействие химических факторов или механическое растяжение.

Впервые *in vivo* у людей ЭД была показана в 1986 г. при коронарной ангиографии, когда при инфузии ацетилхолина в артерии, пораженные атеросклерозом, была получена вазоконстрикция. Несмотря на то, что данная методика оценивает сосуды, патология которых имеет наибольшее клиническое значение, ее применение ограничивается инвазивностью, технической сложностью и высокой стоимостью исследования.

Оценка эпикардальных коронарных артерий проводится с использованием количественной коронарной ангиографии или внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, где фиксируются изменения диаметра сосуда и площади поперечного сечения в ответ на эндотелий-зависимые вмешательства. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий проводится во время диагностической коронарографии и при операциях эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий в качестве важного дополнительного этапа. Метод измерения давления внутри сосуда с применением специального зонда позволяет выяснить, насколько серьезно влияет на кровоток сужение коронарных сосудов. Практическое значение внутрисосудистого ультразвукового исследования за-

Table 3. Advantages and disadvantages of the most commonly used methods to assess endothelial function

Таблица 3. Преимущества и недостатки наиболее часто используемых методов для оценки эндотелиальной функции

Техника	Сосудистое ложе	Преимущества	Недостатки	Стимул (примеры)
Коронарная эпикардальная вазореактивность (QCA)	Эпикардальные макрососуды Проводящие артерии	- Оценка непосредственно в коронарном сосудистом ложе - Прямые измерения изменений диаметра артерий в ответ на стимул.	- Инвазивное - Высокая стоимость - Трудоемкое - Ограниченное теми, кто проходит коронарографию - Сложное для серийных измерений	- Ацетилхолин - Упражнения - Ходьба - Холодовый - Прессорный тест
Коронарная функция микрососудов – доплеровский тест	Коронарные микрососуды Резистивные артерии	Оценка непосредственно в коронарных микрососудах	- Инвазивное - Высокая стоимость - Трудоемкое - Ограниченное теми, кто проходит коронарографию - Сложное для серийных измерений	- Ацетилхолин - Аденозина мид - Папаверин
Кровоток-опосредованное расширение (FMD)	Плечевая артерия Проводящая артерия	- Легкий доступ - Корреляция с инвазивной эпикардальной сосудистой функцией - Многочисленные исследования результатов - Недорогое - Возможность оценить другие важные параметры (кровоток, базовые диаметры артерий, FMC)	- Сложность качественного выполнения - Разнородные протоколы выполнения - Необходимость стандартизации	Реактивная гиперемия
Венозная окклюзивная плетизмография	Сосуды предплечья Микрососуды	- Легкий доступ - Вазоактивные вещества, вводимые для формирования соотношения доза-реакция - Контралатеральная поверхность руки в качестве контроля	- Инвазивное (катетеризация плечевой артерии) - Трудоемкое	Ацетилхолин и другие вазоактивные вещества
Периферическая артериальная тонометрия EndoPAT	Микрососуды пальца	- Легкий доступ и выполнение - Автоматизированный - Корреляция с инвазивной микрососудистой функцией	- Высокая стоимость - Расход дорогих одноразовых датчиков - На PAT-сигнал оказывают влияние факторы, не являющиеся эндотелиальными	Реактивная гиперемия

ключается в оценке степени и характера поражения при внутрисосудистом рестенозе, состоянии стента, а также возможности использования этих данных для определения объема операции. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий позволяет получить объективные данные о просвете сосуда и структуре стенки, дать количественную и качественную оценку неизмененных участков и стенозированных сегментов артерии, что существенно дополняет результаты инвазивного диагностического исследования. После введения ацетилхолина сосуды и сегменты с интактным эндотелием расширяются, тогда как сосуды и сегменты с дисфункциональным или нарушенным эндотелием будут реагировать сужением кровеносных сосудов вследствие прямой активации мускариновых рецепторов на клетках гладких мышц сосудов [16]. Широкое применение в клинической практике с целью

оценки микроциркуляторных нарушений данный метод не получил в связи с его инвазивностью и высокой стоимостью.

При проведении коронарной ангиографии также можно оценивать изменение объема коронарного кровотока (CBF, coronary blood flow), которое может быть использовано в качестве суррогатного параметра для определения функции микрососудов [17]. Резерв коронарного кровотока (CFR, coronary flow reserve) представляет собой отношение CBF во время максимальной коронарной гиперемии с провокационными пробами (аденозиновая проба, ходьба или упражнения), к CBF в состоянии покоя. Эта реакция может рассматриваться одновременно как эндотелий-независимая, так и эндотелий-зависимая. Значение CFR ниже 2,0 считают аномальным [18]. Для измерения эндотелий-зависимой функции микрососудов анализируют процентное уве-

личение церебрального кровотока в ответ на эндотелий-зависимые вазодилататоры (обычно ацетилхолин), вводимые в возрастающих концентрациях.

Существуют другие аналогичные методы оценки функции микрососудов, как, например, измерение количества киноангиографических кадров при проведении коронароангиографии, которое требуется, чтобы заполнить дистальный сосуд с проксимальным введением контраста. Скорректированный подсчет кадров по TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction – тромболизис при инфаркте миокарда) (CTFC, corrected TIMI frame count) обеспечивает лишь частичную оценку эпикардиального коронарного кровотока [19].

Вышеупомянутые методы оценки функции эндотелия подходят пациентам, нуждающимся в коронарографии по клиническим показаниям. Однако для оценки сосудистой функции у пациента без показаний к выполнению инвазивной функциональной коронарографии применение метода нецелесообразно.

Оценка миокардиальной перфузии возможна с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием фармакологических проб. При сравнении базального кровотока и тока после фармакологической стимуляции дипиридамолом или аденозином определяется коронарный резерв перфузии. В отношении дипиридамола считается, что эндотелий-эффект может провоцировать эндотелий-зависимую дилатацию за счет усиления скорости тока крови и повышения силы сдвига на эндотелий артерий. Была показана корреляция теста с наличием факторов риска атеросклероза.

Учитывая тот факт, что дисфункция эндотелия носит не локальный, а системный характер, в ряде исследований было показано, что оценка функции эндотелия может проводиться не только в коронарных артериях, но и на уровне плечевых артерий, изменения диаметра которых можно оценивать с применением ультразвука. Этот метод является технически более простым по сравнению с коронарографией, но он также требует интраартериального введения ацетилхолина [20].

Трудоемкость, инвазивность и, как правило, высокая стоимость вышеуказанных методов существенно сдерживает их широкое применение в практике.

Неинвазивные методы

До недавнего времени в исследованиях наиболее широко использовался неинвазивный метод измерения эндотелиальной функции, получивший название «кровоток-опосредованное расширение» (FMD – Flow Mediated Dilatation). Методика предусматривает УЗИ-измерение способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения кровяного давления. Эту реакцию соотносят с увеличением объемной скорости кро-

вотока [21], и считают, что эта реакция зависит от продукции NO [22], хотя другие сосудорасширяющие средства также могут дать аналогичную реакцию [23].

Важно отметить, что периферическая функция эндотелия, оцениваемая по FMD, хорошо коррелирует с эндотелиальной функцией коронарных артерий [24]. Тем не менее, хотя принцип этой методики кажется простым, ее применение является технически сложным и трудно поддается стандартизации [25].

Решающее значение в процессе подготовки к исследованию имеют: выбор участка с наилучшим изображением, положение сфигмоманометра, время сжатия манжеты, грамотное использование программного обеспечения и правильная интерпретация реакции на FMD, как это детально подчеркивается в рекомендациях Charakida и соавт. [26], Harris и соавт. [27] и Thijssen и соавт. [28].

В последнее время появились некоторые новые аспекты этой техники, они находятся в стадии исследования. В то время как FMD измеряет сосудистую функцию кровотока артерии, стимулом для самого FMD может стать изменение периферического сопротивления микрососудов [29]. Примечательно, что изменение скорости (измеренные с помощью расчета интеграла «скорость-время», с поправкой на частоту сердечных сокращений), демонстрирует большие по сравнению с FMD корреляции с наличием сердечно-сосудистых факторов риска [30] и сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Некоторые недавние исследования показали, что простые значения базового диаметра плечевой артерии коррелируют с клиническими результатами почти так же, как и FMD [32]. Одно из объяснений этого вывода может состоять в том, что чем больше диаметр артерии, тем меньше относительные процентные изменения (FMD) [33]. Кроме того, отмечают, что на касательное напряжение и на коэффициент нормализации дилаторного ответа влияют несколько методических и физиологических факторов, которые дают противоречивые результаты [28]. В свое время FMD послужила основой для более поздних неинвазивных методик. В частности, более широкое распространение получил разработанный в 1992 г. (Celermajer и соавт.) неинвазивный метод оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с применением ультразвукового исследования (УЗИ). При этом временная окклюзия достигается наложением на плечо манжеты, давление в которой превышает систолическое [13]. Используя ультразвуковой датчик с высоким разрешением (7 МГц), определяли изменение диаметра плечевой или бедренной артерии в ответ на усиление тока крови при пробе с реактивной гиперемией в сравнении с реакцией на пероральный нитроглицерин. Во многих исследованиях была установлена достоверность и воспроиз-

водимость метода, и на данный момент он является одним из основных способов оценки ЭД, широко используемых в клинических исследованиях.

В настоящее время для оценки функции эндотелия и процессов сосудистого ремоделирования используются ультразвуковые доплерографические, сфигмоманометрические и пневмо-, фото- или электро-плетизмографические методы исследования параметров гемодинамики.

Наиболее простым для построения приборов экспресс-диагностики функции эндотелия является метод анализа формы объемной пульсовой волны. В частности, ее регистрируют с помощью фотоплетизмографического датчика, расположенного на ногтевой фаланге пальца руки обследуемого [6]. В последнее время все большее внимание привлекает метод периферической артериальной тонометрии (ПАТ): по аналогии с оценкой эндотелиальной функции в методике FMD, чтобы вызвать реактивную гиперемию на одной руке, плечевую окклюзионную манжету накачивают выше систолического давления и спускают через 5 мин. Последующее увеличение амплитуды пульсаций кровенаполнения тканей в области пальцев рук представляет собой сложный ответ на проведенную пробу. Он отражает изменения в потоке, а также расширение в дигитальных микрососудах, и лишь отчасти зависит от окиси азота [34]. Методика ПАТ может быть реализована с помощью различных устройств, позволяющих измерять относительное изменение амплитуды пульса в области пальцев рук.

В последнее время Gori и соавт. [35] подняли вопрос об эндотелиальной функции в состоянии покоя (не гиперемии). В то время как FMD обеспечивает важную информацию о способности эндотелия реагировать на окклюзионную пробу, он не позволяет оценить выработку вазоактивных веществ. О сужении плечевой артерии после надувания манжеты до супрасистолического давления (suprasystolic) впервые было сообщено несколько лет назад [36] – в основном, опосредованной через сосудосуживающие вещества, такие как эндотелин [37]. Эта концепция вызвала новый интерес, и был введен термин «низко-кровоток-опосредованное сужение» (L-FMC) [38]. В принципе, L-FMC обнаруживает изменение диаметра плечевой артерии в ответ на уменьшение кровотока и касательное напряжение, соответственно, после окклюзии артерии с помощью дистально расположенной манжеты. В недавнем исследовании была продемонстрирована связь между традиционными факторами риска и ослабленным L-FMC, а также соотношение с тяжестью заболевания коронарной артерии [39] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427943/> - R67).

Все вышеперечисленные инструментальные методы оценки функции эндотелия можно считать универсальными, в частности, они подходят пациентам с за-

болеваниями и сердечно-сосудистой системы, и с хроническими заболеваниями печени.

Перспективным методом интегральной оценки функций локальной (внутрипеченочной) и центральной регуляции кровообращения могут служить показатели пульсаций кровенаполнения различных долей печени [40]. Для оценки этих показателей может быть использована известная методика полигепатография [41, 42].

Печень – это уникальный орган с обширной разветвленной сетью кровеносных сосудов. Внутрипеченочная гемодинамика находится в сильной зависимости как от затруднений кровотока в различных зонах печеночного ацинуса (от степени и локализации синдрома обструкции синусоидов печени – SOS-синдрома), так и от состояния системы регуляции кровообращения в целом. В частности, от сохранности насосной функции сердца [43].

Поскольку основной объем печеночного кровотока поступает из вены порта в нижнюю полую вену, перепад давления между которыми незначителен, малейшие изменения градиента венозного давления кардинально меняют форму волн кровенаполнения печени. От волн, подобных артериальному пульсу (сфигмограмме), они могут измениться до волн, подобных венозному пульсу (флебограмме). Главная роль небольшого, но энергичного артериального притока заключается в обеспечении эффекта артерио-венозной инжекции (увлечение за собой в синусоиды печени крови из бассейна вены порта). Малейшее повышение центрального венозного давления, затруднения венозного или, тем более, артериального притока приводят к существенным специфическим изменениям формы волн кровенаполнения печени [44].

При нормальных показателях центральной гемодинамики полигепатография позволяет оценить степень и локализацию области наибольшего затруднения внутрипеченочного кровотока (SOS-синдрома). При отсутствии заболеваний печени полигепатография позволяет выявить косвенные признаки ранних нарушений насосной функции сердца, повышения центрального венозного давления или общего периферического сопротивления.

Для выявления общих морфологических повреждений микроциркуляторной сети в клинических условиях удобен метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы [45]. Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока позволяет детально оценить как состояние артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, так и кровоток в отдельных микрососудах. Кроме того, этот метод дает возможность составить представление о периваскулярном пространстве [46]. К числу преимуществ конъюнктивальной биомикроскопии относится также доступность объекта, отсутствие

значительных особенностей анатомического характера, «беспорядочная» архитектура сосудов конъюнктивы. Это позволяет рассматривать хорошо визуализируемый кровоток в сосудах конъюнктивы вне связи его со специфическими органами функциями [47]. Таким образом, особенности метода делают его наиболее перспективным для использования в клинической практике при оценке общего состояния периферической сети кровеносных сосудов.

Недостатком метода биомикроскопии бульбарной конъюнктивы является некоторый субъективизм в оценке нарушений микроциркуляции (высокие требования к квалификации эксперта) и затруднение общей интерпретации результатов исследования при патологических состояниях самого органа зрения [48].

References / Литература

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
2. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflügers Arch.* 2010;459:1005-13.
3. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflügers Arch.* 2010;459:1015-23.
4. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23:168-75.
5. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T., et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *The American journal of cardiology*. 1995;75:718-748.
6. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004;110:2918-23.
7. Flammer A.J., Luscher T.F. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13122.
8. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschläger H., et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14:1181-90.
9. Edwards G., Feletou M., Weston A.H. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. *Pflügers Arch.* 2010;459:863-79.
10. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121:1244-63.
11. Bazhenova L.N., Volodina N.N., Frolova N.P. Influence of preparation "Mexidol" on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2006; suppl 1: 96-100. (In Russ.) [Баженова Л.Н., Володина Н.Н., Фролова Н.П. Влияние препарата "Мексидол" на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины*. 2006; приложение 1: 96-100].
12. Luscher T.E., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endothelial dysfunction and stiekstoffmoxid (NO, Nitric Oxide). *Internist*. 1997;38:411-9.
13. Petrishchev N.N., ed. Endothelial dysfunction. Pathogenetic importance and correction methods. Spb.: IITSVMA; 2007. (In Russ.) [Петрищев Н.Н., ред. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. СПб.: ИИЦВМА; 2007].
14. Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circ Res*. 1999; 84: 1416-21.
15. Dulak J., Jozkowicz A., Dembinska-Kiec A. et al. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:659-66.
16. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1986;315:1046-51.
17. Beltrame J.F., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart, lung & circulation*. 2009;18:19-27.
18. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2007;356:830-840.
19. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L., et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879-888.
20. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1468-74.
21. Petrenko T.E., Panin A.A., Volchanskiy E.I., Samohvalova V.V. Assessment of endothelial function in children and adolescents with hypertension according to Doppler ultrasound. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;24(4):50-1. (In Russ.) [Петренко Т.Е., Панина А.А., Волчанский Е.И., Самохвалова В.В. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии. *Волгоградский Научно-Медицинский Журнал*. 2009;24(4):50-1].
22. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L., et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314-9.
23. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri A.L., et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women. *American journal of physiology*. 2011;301:H118-26.
24. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26:1235-41.
25. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:257-65.
26. Charakida M., Masi S., Luscher T.F., et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European Heart Journal*. 2010;31:2854-61.
27. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010;55:1075-85.
28. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E., et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology*. 2011;300:H2-12.
29. Mitchell G.F., Parise H., Vita J.A., et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;44:134-9.
30. Philpot A.C., Lonn E., Title L.M., et al. Comparison of new measures of vascular function to flow-mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors. *The American journal of cardiology*. 2009;103:1610-5.
31. Huang A.L., Silver A.E., Shvenke E., et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27:2113-9.
32. Yeboah J., Crouse J.R., Hsu F.C., et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390-7.
33. Thijssen D.H., Dawson E.A., Black M.A., et al. Heterogeneity in conduit artery function in humans: impact of arterial size. *American Journal of Physiology*. 2008;295:H1927-34.
34. Nohria A., Gerhard-Herman M., Creager M.A., et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol*. 2006;101:545-8.
35. Gori T., Dragoni S., Lisi M., et al. Conduit artery constriction mediated by low flow: a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1953-8.
36. Levenson J., Simon A., Pithois-Merli I. Brachial arterial changes in response to wrist occlusion in normotensive and hypertensive men. *The American journal of physiology*. 1987;253:H217-224.
37. Spieker L.E., Luscher T.F., Noll G. ETA receptors mediate vasoconstriction of large conduit arteries during reduced flow in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42:315-8.
38. Gori T., Parker J.D., Munzel T. Flow-mediated constriction: further insight into a new measure of vascular function. *European Heart Journal*. 2011;32:784-7.
39. Gori T., Muxel S., Damaske A., et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2012;33(3):363-71.

Закключение

Многочисленные исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что оценка функции эндотелия предоставляет клиницисту важную информацию, существенную для персонализации процесса подбора терапии, в частности, для учета индивидуальных особенностей отклика системы регуляции периферического кровообращения на различные функциональные пробы или иные воздействия.

Дальнейшие исследования в этой области целесообразно направить на выявление методик оценки ЭД и показаний к их применению, которые были бы наиболее эффективны в обычной медицинской практике. Это сделает возможным включить процедуру оценки и учета ЭД в рекомендации по диагностике и лечению или профилактике соответствующих заболеваний.

40. Yermolov S.Y., Shabrov A.V., Dobkes A.L. Poligepatografiya Hemodynamics Hepatitis. SPb.: Albee-SPb; 2007. (In Russ.) [Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. Полигепатография Гемодинамика Гепатит. СПб.: Элби-СПб, 2007].
41. Litvinova L.S., Babak S.V., Kirienkova E.V. et al. Effect of liver function on the pharmacokinetics of β -blockers in patients with coronary heart disease and comorbidity. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*. 2013; 4 (12): 56-60. (In Russ.) [Литвинова Л.С., Бабак С.В., Кириенкова Е.В. и др. Влияние функции печени на фармакокинетику β -блокаторов у больных с ишемической болезнью сердца и сочетанной патологией. *Архив Внутренней Медицины* 2013;4(12):56-60].
42. Manasyan AG, Ermolov SY, Dobkes AL, et al. Comparative evaluation of polyhepatography, biopsy and elastography in determining the stage of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Gastroenterologiya*. 2012;12:17-23. (In Russ.) [Манасян А.Г., Ермолов С.Ю., Добкес А.Л., и др. Сравнительная оценка полигепатографии, биопсии и эластографии в определении стадии фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени. *Клиническая и Экспериментальная Гастроэнтерология*. 2012;12:17-23].
43. Ermolov S.Y., Shabrov A.V., Ermolova T.V., New approach to diagnostics and correction of portohepatic hemodynamics in patients with chronic liver diseases. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2007;(4):82-7. (In Russ.) [Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Ермолова Т.В., и др. Новые подходы к диагностике и коррекции нарушений портальной гемодинамики. *Клиническая и Экспериментальная Гастроэнтерология*. 2007;4:13-6].
44. Yermolova T.V., Yermolov S.Y., Sologub T.V., Karev V.E. Violation portohepatic hemodynamics and state nitrooxidergicheskoy system in patients with chronic viral hepatitis B and C. XVII Russian Congress "Hepatology today." Moscow, March 19-21, 2012. Moscow: ROPI; 2012. P. 94. (In Russ.) [Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е. Нарушение портальной гемодинамики и состояние нитрооксидергической системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. XVII Российский конгресс «Гепатология сегодня». Москва, 19-21 марта 2012. М.: РОПИП; 2012. С. 94].
45. Volkov V.S., Vysotsky N.N., Trotsyuk V.V., et al. Conjunctival biomicroscopy method was used for evaluation of the microcirculation (capillary blood flow evaluation software). *Klinicheskaya Meditsina*. 1976; 7: 115-9. (In Russ.) [Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В. и др. Метод конъюнктивальной биомикроскопии использовался и для оценки микроциркуляции (оценки обеспечения капиллярного кровотока). *Клиническая Медицина*. 1976;7:115-9].
46. Böhme H. Conjunctival microscopy for the diagnosis of changes in microcirculation. Its use as a routine method in the early diagnosis of vascular diseases. *Z Gesamte Inn Med*. 1972;27(15):633-42.
47. Kupriyanov V.V., Kolmykova V.I., eds. The study of microcirculation in experimental and clinical. Moscow: Molodaya Gvardiya; 1979. (In Russ.) [Куприянов В.В., Колмыкова В.И., ред. Изучение микроциркуляции в эксперименте и клинике. М.: Молодая гвардия; 1979].
48. Francois J., Neetens A. Importance cliniqued el'angioscopie conjonctivale. *Amm Oculist*. 1967;2006:656-63.
-
- About the Authors:**
- Alexander V. Shabrov** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Institute of Experimental Medicine
- Anna G. Apresyan** – MD, Assistant, Chair of Internal Diseases and Nephrology; Researcher, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Alexander L. Dobkes** – Engineer, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Sergey Y. Ermolov** – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Internal Diseases and Nephrology; Scientific Director, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Tatiana V. Ermolova** – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Sofia G. Manasyan** – MD, Researcher, Research Laboratory of Innovative Methods of Functional Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Sergey V. Serdyukov** – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov
-
- Сведения об авторах:**
- Шабров Александр Владимирович** – д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., Институт экспериментальной медицины
- Апресян Анна Григорьевна** – ассистент кафедры внутренних болезней и нефрологии; н.с. научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Добкес Александр Львович** – инженер научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Ермолов Сергей Юрьевич** – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии; научный руководитель научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Ермолова Татьяна Владиславовна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Манасян Софья Григорьевна** – н.с. научно-исследовательской лаборатории инновационных методов функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Сердюков Сергей Викторович** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения

Баходир Умаркулович Марданов^{1,2*}, Марина Николаевна Корнеева²,
Эсмеральда Биннатовна Ахмедова²

¹ Домодедовская центральная городская больница
Пирогова ул., 9, Домодедово, Московская обл., 142005 Российская Федерация

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Петроверигский пер., 10, Москва, 101000 Российская Федерация

Статья посвящена изучению вопросов, касающихся особенностей сопряженного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД). Систематизированы современные взгляды на вопросы эпидемиологии, патогенеза СД и ХСН. Более подробно описывается патогенез диабетической кардиомиопатии. Приведены результаты известных исследований, где показано негативное влияние СД на прогноз ХСН. В разделе, посвященном принципам патогенетической терапии ХСН у больных СД, анализируется роль нейрогуморальных модуляторов. По результатам многоцентровых исследований в подгруппах больных ХСН и сопутствующим СД 2 типа показано, что практически все препараты первой линии, рекомендованные для лечения сердечной недостаточности, демонстрируют свою эффективность и у больных диабетом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, прогноз.

Для цитирования: Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):743-748. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>

Heart Failure and Diabetes Mellitus: Selected Issues of Etiology and Pathogenesis, Prognosis and Treatment

Bahodir U. Mardanov^{1,2*}, Marina N. Korneeva², Esmeralda B. Akhmedova²

¹ Domodedovo Central City Hospital. Pirogova ul. 9, Domodedovo, Moscow Region., 142005 Russia

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

This review is devoted to the study of issues relating to the features of associated course of chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus (DM). The modern views on the epidemiology, pathogenesis of DM and CHF are systematized. The pathogenesis of diabetic cardiomyopathy is described in details. The results of the well-known studies that show the negative impact of DM on CHF prognosis are presented. The principles of CHF pathogenetic therapy in patients with DM including the role of neurohormonal modulators are analyzed. The results of multicenter studies in patients with CHF and concomitant DM type 2 show that almost all first-line drugs recommended for CHF treatment are effective in patients with DM.

Keywords: chronic heart failure, diabetes, prognosis.

For citation: Mardanov B.U., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. Heart Failure and Diabetes Mellitus: Selected Issues of Etiology and Pathogenesis, Prognosis and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):743-748. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): mb_sky@inbox.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как неминуемый финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. Несмотря на впечатляющие достижения современной фармакологии и кардиохирургии, неблагоприятный прогноз ХСН сохраняется. На основании ряда исследований определен целый ряд коморбидных состояний, которые в значительной степени влияют на течение и

прогноз ХСН. К числу последних относятся анемия, заболевания почек, сахарный диабет (СД) и другие [1]. Будучи распространенным социальным заболеванием при множестве макро- и микроциркуляторных осложнений СД рассматривается одновременно как фактор риска развития сердечной недостаточности, так и значительноотягощающий ее течение.

В 2011 г. количество больных СД составляло порядка 360 млн. человек, а к 2030 г. прогнозируется увеличение их количества до 552 млн. [2]. Более того, как показывает практика около половины случаев СД окажутся не диагностированными. Немногочисленные исследования доказывают, что сопряженное течение СД и ХСН в

Received / Поступила: 06.06.2016
Accepted / Принята в печать: 07.07.2016

значительной степени определяет неблагоприятный прогноз у больных, создавая трудности в ведении последних как для кардиологов, так и эндокринологов. В данной статье мы постарались осветить некоторые вопросы, касающиеся течения ХСН на фоне СД.

Сахарный диабет у больных с сердечной недостаточностью: эпидемиология, особенности патогенеза

Согласно данным Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) среди этиологических факторов ХСН СД 2 типа делит 3-4-е место наряду с хронической обструктивной болезнью легких [3]. Во Фремингемском исследовании относительный риск (ОР) развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (в возрасте 45-74 года) был в 2 раза выше у мужчин, и в 6 – у женщин при сравнении с лицами без СД [4]. По результатам другого крупного популяционного исследования показано, что СД увеличивает риск развития ХСН в 5 раз у женщин и 2,6 раза у мужчин. При этом распространенность ХСН среди больных с СД составляла от 10% до 22%, что в 4 раза превышает встречаемость первой в общей популяции [5]. Высокая частота встречаемости ХСН у больных с СД была также подтверждена в известном эпидемиологическом исследовании NHANESI (The National Health and Nutrition Examination Survey) [6]. Было показано, что СД является независимым предиктором развития ХСН [ОР 1,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,51-2,28] по сравнению с лицами без диабета.

Результаты исследования, проведенного в Дании Winter B. и соавт. (2012) с включением 581 пациента с СД (старше 60 лет), показали, что у 28% из них уже имела место не диагностированная ранее ХСН [у 5% – со сниженной, и 23% – с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)] [7].

Мета-анализ 21 исследования, проведенных по 2014 год с общим количеством больных более 1,1 млн человек, показал, что сочетание СД 2 типа с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и заболеваниями периферических сосудов является достоверным фактором риска развития в последующем ХСН [8].

Интересными представляются результаты исследования, где также показано влияние гипергликемии на развитие ХСН. Анализировались данные 20810 пациентов без установленного СД, у которых определяли точечные значения гликемии. Так, в последующем у 916 из них развивалась СН. С помощью модели пропорциональных рисков Кокса и анализа выживаемости Каплан-Мейера было выявлено достоверное увеличение риска развития ХСН у лиц с повышенными значениями утренней гликемии даже в отсутствие СД [9]. Впечатляющие результаты получены в крупном исследо-

вании, где изучалась взаимосвязь контроля гипергликемии и развития ХСН у больных СД. Регистр стартовал в 1994 г. с включением 48858 больных СД (преимущественно 2 типа) обоих полов старше 19 лет без известного анамнеза ХСН. Первичными конечными точками исследования явились случаи госпитализации по причине сердечной недостаточности, а также смерти по всем причинам и по ХСН. После проведения анализа с поправкой на ряд факторов, в том числе возраст, пол, АГ, ожирение, прием алкоголя, прием ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов (БАБ), а также случаи интрамурального инфаркта миокарда выявлено, что прирост концентрации гликированного гемоглобина на каждые 1% способствовал увеличению риска ХСН на 8%. Уровни $HbA_{1c} \geq 10\%$ относительно значений $HbA_{1c} < 7\%$ характеризовались увеличением риска развития ХСН в 1,56 раз [10].

Касаясь непосредственно вопросов этиопатогенеза изучаемой коморбидности, необходимо отметить, что этиологическая связь СД и ХСН взаимно направлена. Так, длительное течение СД может способствовать развитию дисфункции миокарда и ХСН. Сказанное обусловлено потенцированием таких процессов, как эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, гиперкоагуляция, а также является результатом непосредственного влияния гипергликемии на функцию и морфологию миокарда [1].

С другой стороны, собственно ХСН может осложняться развитием СД, когда в результате гипоперфузии органов и гиперактивации нейрогуморальных систем развиваются патогенетические сдвиги, способствующие увеличению концентрации глюкозы в крови. К числу последних относятся: уменьшение потребления глюкозы мышечной тканью, усиление глюконеогенеза в печени, а также контринсулярные эффекты катехоламинемии.

С патогенетической точки зрения развитие и течение вышеуказанных процессов определяются двумя механизмами, первый из которых – потенцирование процесса атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда.

В качестве второго механизма развития ХСН у больных с СД рассматривается непосредственное поражение мышцы сердца в результате длительной гипергликемии. Поражение миокарда на фоне гипергликемии опосредовано микроангиопатией, нарушением транспорта кальция и метаболизма жирных кислот [11]. В качестве классического примера подобного миокардиального эффекта гипергликемии можно рассматривать т.н. диабетическую кардиомиопатию, которая может рассматриваться как совокупность нарушений механических свойств миокарда, электрофизиологических процессов и функций рецепторов в результате длительной гипергликемии и катехоламинемии. На на-

чальных стадиях данное состояние характеризуется снижением эластичности миокарда ЛЖ, приводя к нарушению диастолы, за счет миокардиальной контрактуры с нарушением расслабления ЛЖ и возникновением ригидности сердечной мышцы [12]. В последующем могут развиваться зоны ишемии и некроза. Прогрессивное увеличение конечного диастолического давления способствует трансформации диастолической дисфункции в систолическую недостаточность ЛЖ с развитием классической картины ХСН. Нарушение обмена кальция также способствует обкрадыванию пула АТФ, который мог быть использован в процессе сердечного сокращения, а также – активации фосфолипаз, разрушающих клеточные мембраны.

На экспериментальных моделях диабетической кардиомиопатии у животных показано, что изменения транспорта кальция и kontrakтильных белков кардиомиоцитов способствовали субклиническому нарушению как систолической, так и диастолических функций ЛЖ.

Согласно результатам исследования From A. и соавт. (2010) распространенность диабетической кардиомиопатии среди лиц с СД составила 1,1%. Смертность данной категории пациентов, составляя 20% в течение 9,5 лет наблюдения, оказалась сопоставимой с группой больных СД и сопутствующей АГ/ИБС [13].

В заключение стоит отметить, что из-за часто встречающегося сочетания СД, АГ и ИБС остается спорным вопрос, в каких случаях диастолическая дисфункция напрямую обусловлена гликометаболическим расстройством, а в каких – совместным действием всех этих заболеваний. С клинической точки зрения данный факт обосновывает необходимость профилактики развития ХСН у больных СД путем терапии, в том числе коморбидных состояний.

Влияние сахарного диабета на прогноз хронической сердечной недостаточности

Как было упомянуто выше, СД из-за развития микро- и макрососудистых осложнений в значительной степени влияет на прогноз ХСН, что подтверждается результатами ряда исследований. Так, например, в 2012 г. были опубликованы результаты крупного шведского регистра госпитальных выписок и случаев смерти. Приведены данные по 404480 пациентам, госпитализированным по причине ХСН с 1987 по 2004 гг., 73153 (18%) из которых страдали СД. Показатель 3-летней смертности у больных ХСН и СД оказался на 28% выше. При этом данный параметр для мужчин с СД и младше 65 лет оказался практически вдвое меньше, чем у больных старше 65 лет [5].

В исследовании DIABHYCAR сочетание ХСН и СД 2 типа характеризовалось 12-кратным увеличением смертности в течение года по сравнению с больными СД, но без признаков ХСН (36% против 3%) [10]. При

этом декомпенсация ХСН явилась основной причиной повторных госпитализаций больных с СД.

Вместе с тем, 3-летнее когортное исследование, проведенное в США с включением 50532 больных, не выявил достоверной взаимосвязи между значениями гликемии при поступлении и прогнозом больных ХСН [14].

В исследовании BEST наличие СД независимо коррелировало с увеличением смертности больных ишемической кардиомиопатией (ОР 1,33; $p < 0,001$) [15]. Однако у больных с неишемическим генезом ХСН данная взаимосвязь отмечена не была (ОР 0,98; $p = 0,89$). Аналогичные результаты получены по результатам субанализа исследования по изучению эффективности эналаприла при ХСН SOLVD, где СД также выделен в качестве независимого предиктора смертности больных ХСН ишемического генеза с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и менее [16].

Принципы патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете

Известно, что 4 класса препаратов – ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), БАБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) составляют основу патогенетической терапии систолической ХСН, в том числе у больных СД. В зависимости от клинической ситуации данный набор препаратов дополняется диуретиками, сердечными гликозидами и ивабрадином, в случае непереносимости БАБ, либо ограничениях в титровании доз последних [1].

Остановимся более подробно на так называемых нейрогуморальных модуляторах, а также на классе диуретиков, которые приходится назначать практически всем больным с признаками застоя.

Ингибиторы АПФ. Общепринято, что ингибиторы АПФ показаны при СД 2 типа и ХСН, поскольку доказано их положительное влияние на течение и прогноз заболевания. В одном из первых классических исследований SOLVD изучалась эффективность эналаприла при ХСН. Было продемонстрировано существенное снижение смертности при СД в сочетании с ХСН. В многоцентровой программе ATLAS изучалась эффективность и безопасность малых и высоких доз гидрофильного ингибитора АПФ лизиноприла у больных ХСН. Субанализ исследования показал снижение риска смерти до 14% у больных с СД и ХСН, и на 6% – у пациентов без СД [17]. Эффективность лизиноприла у больных с постинфарктной СН и СД также была доказана в другом исследовании – GISSI-3. Результаты показали, что максимально раннее назначение препарата больным с СД и ИМ достоверно снижал 6-недельную смертность [18]. Влияние лизиноприла на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у

больных СД 2-го типа без АГ изучалась в другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании EUCLID, в которое было включено 530 больных [19]. Через 2 года терапии уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла оказался на 18,8%, а прогрессирование диабетической ретинопатии – на 50% ниже по сравнению с группой плацебо.

В одном из фрагментов исследования HOPE (MICRO-HOPE) изучалась эффективность тканевого ингибитора АПФ рамиприла при диабетической нефропатии [20]. Среди 3577 больных, принимавших рамиприл или плацебо в течение четырех лет, наблюдалось достоверное снижение риска микрососудистых расстройств, в частности, нефропатии – на 22 %. Необходимость в проведении диализа в группе рамиприла была на 15 % ниже, чем в группе плацебо. Достоверно снизилась микроальбуминурия и протеинурия. С другой стороны, применение рамиприла у больных ХСН также приводило к снижению частоты развития СД на 34% по сравнению с плацебо [21].

Целесообразность применения ингибиторов АПФ у больных с инсулинорезистентностью объясняется активацией РААС на фоне гиперинсулинемии и гипергликемии, а также общими молекулярными путями передачи сигналов, используемыми инсулиновой и ренин-ангиотензиновой системами.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. В последних европейских [3] и отечественных [22] рекомендациях по диагностике и лечению ХСН указано, что БРА должны применяться в качестве альтернативы ингибиторам АПФ (при их непереносимости), а также в отдельных случаях совместно [3, 22]. Тем не менее, в определенной степени уникальные органопротективные свойства данной группы препаратов и минимальная метаболическая активность позволили Международному обществу по изучению АГ рекомендовать БРА наряду с ингибиторами АПФ в качестве препаратов выбора при диабетической нефропатии, ХСН на фоне СД 1 и 2 типов, цереброваскулярных заболеваниях, а также недиабетической нефропатии.

Существует несколько рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших эффективность БРА у пациентов с СД. В исследовании RENAAL было показано, что применение лозартана по сравнению с плацебо вызывало снижение протеинурии на 35%, риска развития гиперкреатининемии и терминальной почечной недостаточности – соответственно, на 25% и 28%, а также ХСН – на 32%. По данным исследования LIFE применение лозартана позволяет снизить частоту возникновения новых случаев диабета на 25%, а у больных с СД 2 типа – уменьшить показатель общей смертности на 39%. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования IDNT и IRMA 2 с другим БРА – ирбесартаном [1]. В мета-анализе Kunz R. и

соавт. (2008) продемонстрировано, что антипротеинурический эффект БРА и ингибиторов АПФ у больных СД 2 типа сопоставим и достоверно отличается от такового у плацебо и антагонистов кальция [23]. Как свидетельствуют результаты исследования CHARM, включение кандесартана в схему лечения пациентов с ХСН приводит к снижению частоты госпитализации и уменьшению количества случаев внезапной сердечной смерти, а также смертности вследствие прогрессирования заболевания.

С практической точки зрения необходимо помнить, что сочетания БРА и ингибитора АПФ следует избегать при ФВ ЛЖ < 40%, даже если у больных сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную терапию ингибитора АПФ в комбинации с БАБ. При лечении пациентов с СД ингибиторами АПФ или БРА необходим постоянный контроль уровня калия и мониторинг почечной функции для предотвращения развития нефропатии.

Бета-адреноблокаторы. Для лечения больных с систолической ХСН, в том числе с СД, в дополнение к ингибиторам АПФ либо БРА должны быть назначены БАБ. Основу доказательной базы применения БАБ при ХСН составляют 3 ключевых исследования – CIBISII, COPERNICUS и MERIT-HF, включавшие около 9000 пациентов с умеренной и тяжелой симптомной ХСН, рандомизированных по приему плацебо или БАБ (биспролола, карведилола или метопролола сукцината CR/XL, соответственно), а также SENIORS – по изучению эффективности небиволола у больных старше 70 лет [3]. Каждое из трех исследований показало, что лечение БАБ уменьшило смертность (снижение ОР – 34% в каждом исследовании) и госпитализацию по поводу ХСН (снижение ОР 28-36%) в течение 1 года от начала лечения. Субанализ протокола MERIT-HF показал, что БАБ снижают смертность и частоту госпитализаций и улучшают симптомы вне зависимости от наличия СД 2 типа [24]. Мета-анализ 12 крупных исследований по ХСН показал, что совместное применение БАБ и ингибиторов АПФ способствовало достоверному снижению смертности по всем причинам. В ряде исследований также отмечено, что БАБ снижали частоту госпитализаций по причине ХСН у больных СД.

В рекомендациях ОССН/ВНОК (2013) указано, что при сочетании ХСН и СД 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются, несмотря на стереотипную настороженность многих врачей. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который, в отличие от всех других БАБ, даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (класс рекомендаций IIA, степень доказательности А). Имеются данные и о позитивном влиянии небиволола на инсулинорезистентность [3].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов. К данной группе нейрогуморальных модуляторов относятся известный с 60-х годов прошлого столетия спиронолактон и новый высокоселективный АМР – эплеренон. Поддерживающие дозы АМР показаны всем пациентам с сохраняющимися симптомами СН (класс II-IV NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на лечение иАПФ или БРА и БАБ [3]. По результатам исследований спиронолактон и эплеренон не выявили значимых различий в уменьшении смертности больных с СД 2 типа и без него [25].

Препараты этой группы могут вызывать гиперкалиемию и ухудшение почечной функции, особенно у пожилых, больных с диабетической и недиабетической нефропатией, почечной недостаточностью, ввиду чего рекомендуется применять их только у пациентов с адекватной почечной функцией, при этом обязателен регулярный мониторинг плазменных электролитов и функции почек.

Финеренон – инновационный нестероидный АМР подал определенные надежды в эксплоративном исследовании 2 фазы с участием пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, у которых также был СД 2 типа и/или хроническая болезнь почек. Хотя в отношении первичной конечной точки – относительного снижения уровня N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – различий между финереноном и препаратом сравнения эплереноном получено не было, было показано, что финеренон в дозах 10-20 мг/сут, возможно, реже вызывает гиперкалиемию [26].

Диуретики. Влияние диуретиков на смертность больных с ХСН не доказана, при этом они даже в определенной степени являются антагонистами нейрогуморальных модуляторов. Тем не менее, мочегонные средства рекомендованы к применению у всех больных ХСН, так как отечный синдром является типичным и наиболее известным проявлением заболевания. При пра-

вильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций [1]. Крупных исследований по эффективности и безопасности тех или иных представителей мочегонных препаратов при СД не проводилось, но сообщается, что применение диуретиков может ухудшать течение СД (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности B) [22]. У больных с СД рекомендуется использование петлевых диуретиков, в то время как тиазидные могут влиять на гликемический профиль.

Таким образом на основании приведенных результатов исследований, можно констатировать, что основные группы препаратов базисной терапии ХСН могут уверенно применяться и в случае сопутствующего СД. Различия касаются лишь вопросов преимущества того или иного представителя класса, особенностей подбора доз, а также лабораторного контроля. В рекомендациях Рабочей группы по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ЕОК представлены сведения по применению препаратов стандартной терапии ХСН у больных СД [27].

Заключение

Из настоящего обзора становится очевидным, что частота сопряженного течения ХСН и СД достаточно велика. При этом собственно ХСН может рассматриваться одновременно как причина, так и осложнение СД. Доказано негативное прогностическое влияние СД на течение сердечной недостаточности. Терапия данной категории больных должна характеризоваться комплексным подходом, включающим тщательный контроль гликемии, а также эффективную блокаду нейрогуморальных сдвигов.

Вместе с тем сохраняются вопросы кардиобезопасности и преимуществ тех или иных представителей группы сахароснижающих препаратов у больных с дисфункцией ЛЖ, что предопределяет продолжение исследований в данной области.

References / Литература

1. Mamedov M.N., Mardanov B.U., Dudinskaya E.N. Heart failure patients with diabetes: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Fond "Kardioprogress"; 2015 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. М.: Фонд «Кардиопротекс»; 2015].
2. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2015. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>. Accessed by October 15, 2016.
3. National guidelines on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Serdechnaya Nedostatochnost'. 2013; 81 (7): 379-472. (In Russian) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2013; 81(7):379-472].
4. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53:45-51. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.010.
5. Björck LM, Lanitis M, Lappas G, et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. Circulation. 2012;125:AP208 (Abstract).
6. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med. 2001;161:996-1002. doi: 10.1001/archinte.161.7.996.
7. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2012;55:2154-62. doi: 10.1007/s00125-012-2579-0.
8. Wang Y, Negishi T, Negishi K, et al. Clinical Prediction of Incident Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus in 507,637 Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. Circulation. 2014;130:A17157. doi: 10.1016/j.jdiabres.2015.01.011.
9. Nielson C, Lange T. Blood Glucose and Heart Failure in Nondiabetic Patients. Diabetes Care March. 2005; 28:3607-611. doi: 10.2337/diacare.28.3.607.
10. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. Diabetes Care. 2003;26:855-860. doi: 10.2337/diacare.26.3.855.

11. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation*. 2001; 103:2668-73. doi: 10.1161/01.CIR.103.22.2668.
12. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):31-39. doi: 10.1007/s11154-010-9131-7.
13. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995;18:708-14.
14. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA et al. Elevated Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Heart Failure. *Circulation*. 2009;119:1899-907. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843.
15. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:914-22. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00856-8.
16. Verme E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003;107:1291-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000054611.89228.92.
17. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21:1967-78. doi: 10.1053/euhj.2000.2311
18. Zuanetti G, Latini R, Maggioni A, et al. Effect of the ACE Inhibitor Lisinopril on Mortality in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction: Data From the GISSI-3 Study. *Circulation*. 1997;96:4239-45. doi: 10.1161/01.CIR.96.12.4239
19. EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet*. 1998; 351: 28-31. doi: 10.1016/S0140-6736(97)06209-0
20. Gerstein HC. Diabetes and the HOPE study: implication for macrovascular and microvascular disease. *Int S Clin Pract*. 2001;117(suppl.):8-12.
21. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. doi: 10.1056/NEJM200001203420301
22. 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 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
23. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann J. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148:30-48. doi:10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00190
24. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005;149:159-67. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.056
25. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
26. Pitt B, Anker SD, Böhm M. Rationale and design of Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(2):224-32. doi: 10.1002/ehf.218.
27. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehs108

About the Authors:

Bahodir U. Mardanov – MD, PhD, Cardiologist of Vascular Center, Domodedovo Central City Hospital; Senior Researcher, Laboratory for Development of Interdisciplinary Approach in Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine

Marina N. Korneyeva – MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory for Development of Interdisciplinary Approach in Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine

Esmeralda B. Akhmedova – MD, Junior Researcher, Laboratory for Development of Interdisciplinary Approach in Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марданов Баходир Умаркулович – к.м.н., врач-кардиолог сосудистого центра Домодедовской центральной городской больницы; с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Корнеева Марина Николаевна – к.м.н., м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна – м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Применение эноксапарина при остром коронарном синдроме

Елена Амишевна Смирнова^{1,2*}, Сергей Степанович Якушин²

¹ Областной клинический кардиологический диспансер. ул. Стройкова, 96, Рязань, 390026 Россия

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

В статье обсуждаются вопросы выбора антикоагулянтов при различных вариантах течения острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно современным рекомендациям в качестве антикоагулянтов при ОКС применяются три группы препаратов: нефракционированный и низкомолекулярные гепарины (НФГ и НМГ), фондапаринукс и бивалирудин. НФГ на протяжении нескольких десятилетий был основным парентеральным антикоагулянтом для терапии ОКС, в том числе при чрескожных коронарных вмешательствах, однако целый ряд ограничений и побочных эффектов, свойственных этому препарату, способствовали появлению новых антикоагулянтов с меньшей молекулярной массой. Среди НМГ, обладающих более высокой биодоступностью и значительным удобством применения, только эноксапарин имеет достоверное клиническое преимущество перед НФГ по влиянию на прогноз больных с ОКС. При этом на протяжении всего периода ОКС, в том числе во время инвазивных процедур, смена препаратов гепарина крайне нежелательна, т.к. переход с эноксапарина на НФГ и наоборот не только уменьшает эффективность лечения, но и увеличивает риск развития кровотечений. Оптимальный профиль эффективности/безопасности при ОКС без подъема сегмента ST вне зависимости от выбранной тактики ведения имеет фондапаринукс, при невозможности его назначения альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ. Бивалирудин – оптимальная альтернатива НФГ в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при инвазивной тактике лечения. У больных с нарушенной функцией почек при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м² дозу эноксапарина необходимо снизить до 1 мг/кг 1 раз в сут, при СКФ <15 мл/мин/1,73м² препарат противопоказан. Фондапаринукс по безопасности имеет преимущества перед эноксапарином у больных с хронической болезнью почек, однако при СКФ <20 мл/мин/1,73м² назначать препарат не рекомендуется, в данной ситуации следует отдать предпочтение НФГ в связи с легкостью мониторинга антикоагулянтной активности и возможностью быстрой нейтрализации его активности в случае кровотечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нефракционированный гепарин, эноксапарин, фондапаринукс, бивалирудин.

Для цитирования: Смирнова Е.А., Якушин С.С. Применение эноксапарина при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):749-757. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-749-757>

The Use of Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome

Elena A. Smirnova^{1,2*}, Sergey S. Yakushin²

¹ Regional Clinical Cardiology Center. Stroykova ul. 96, Ryazan, 390026 Russia

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

The article discusses the choice of anticoagulant in different patterns of acute coronary syndrome (ACS). According to current recommendations three groups of agents are used as anticoagulants in ACS: unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux, and bivalirudin. UFH was the main parenteral anticoagulant therapy for ACS for several decades, including percutaneous coronary interventions, but a number of limitations and side effects of the drug contributed to the emergence of new anticoagulants with lower molecular weight. Among the LMWH, which have a higher bioavailability and significant convenience of administration, only enoxaparin has significant clinical advantage over UFH considering the prognosis for patients with ACS. At the same time throughout the period of ACS, including invasive procedures, change of heparin products is extremely undesirable, since switching from enoxaparin to UFH and vice versa, not only reduces the effectiveness of the treatment, but also increases the risk of bleeding. Fondaparinux has optimal efficacy/safety profile in ACS with no ST elevation, regardless of the chosen tactics. If it is unavailable, enoxaparin or UFH may be an alternative. Bivalirudin is the optimal alternative to UFH in combination with GP IIb/IIIa platelet receptor blockers in case of invasive treatment strategy. In patients with impaired renal function with glomerular filtration rate (GFR) <30 mL/min/1.73m² enoxaparin dose should be reduced to 1 mg/kg, 1 time a day, with GFR <15 mL/min/1.73m² the drug is contraindicated. Fondaparinux safety is superior to enoxaparin in patients with chronic kidney disease, however the drug is not recommended in GFR <20 mL/min/1.73m². In this case UFH should be preferred due to the ease of monitoring anticoagulant activity and the ability to quickly neutralize its activity in the case of bleeding.

Keywords: acute coronary syndrome, unfractionated heparin, enoxaparin, fondaparinux, bivalirudin.

For citation: Smirnova E.A., Yakushin S.S. The Use of Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):749-757. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-749-757

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): Smirnova-EA@inbox.ru

Received / Поступила: 19.05.2016

Accepted / Принята в печать: 11.07.2016

Введение

Прошло ровно 100 лет с тех пор, как J. McLean в 1916 г. обнаружил антикоагулянтную активность гепарина [1]. Подавляя процессы тромбообразования в артериальном и венозном русле, полостях сердца, предупреждая возникновение тромботических осложнений, нефракционированный гепарин (НФГ) на протяжении нескольких десятилетий был основным парентеральным антикоагулянтом, который широко использовался для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений, терапии обострений ишемической болезни сердца (ИБС) при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). НФГ имеет ряд недостатков: плохое всасывание из подкожной клетчатки, короткий период полувыведения, связывание с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами, в связи с чем ответ на введение выбранной дозы препарата становится труднопредсказуемым, требует лабораторного контроля, разные партии препарата имеют различную антитромботическую активность [2].

В 90-х годах прошлого столетия разработаны новые парентеральные антикоагулянты – низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ и состоят из смеси полисахаридных остатков более низкого молекулярного веса. Блокируя каскад коагуляции на более раннем этапе (путем инактивации Ха фактора свертывания крови), НМГ лучше предупреждают образование новых молекул тромбина, в большей степени угнетают высвобождение фактора фон Виллебранда и противодействуют его проагрегантной активности, а также способствуют высвобождению ингибитора пути тканевого фактора, обладающего антикоагулянтными свойствами. Кроме того, НМГ лучше всасываются при подкожном введении, имеют достаточно длительный период полувыведения, в меньшей степени связываются с белками крови и клетками, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4, выделяющимся при агрегации тромбоцитов. Антикоагулянтный эффект НМГ более предсказуем, их применение не требует лабораторного контроля, а дозу препаратов можно подобрать, ориентируясь на вес больного. НМГ меньше влияют на тромбоциты, реже вызывают развитие тромбоцитопений и, следовательно, геморрагических осложнений [2].

Одним из самых популярных препаратов данной группы является эноксапарин, эффективность и безопасность которого установлены в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, выполненных по широкому спектру показаний. Среди последних: лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений после хирургических

вмешательств и у пациентов терапевтического профиля, лечение острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта. Ниже освещены результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований эноксапарина при остром коронарном синдроме.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

Основу патогенетической терапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) составляет комбинированная антитромботическая терапия, в которой неотъемлемая роль принадлежит антикоагулянтным препаратам. Согласно существующим российским и международным рекомендациям при ОКСбпST применяются НФГ, НМГ, фондапаринукс и бивалирудин.

Эноксапарин при ОКСбпST впервые продемонстрировал эффективность в рандомизированном контролируемом исследовании ESSENCE, значительно снижая суммарный риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ), рецидивов стенокардии в течение 30 дней по сравнению с НФГ (19,8% против 23,3%; $p < 0,016$) при одинаковой частоте больших кровотечений (6,5% против 7,0%). Преимущество в группе эноксапарина сохранялось через 1 год после ОКС [3,4]. В последующем эффективность эноксапарина при ОКСбпST была подтверждена в исследовании TIMI 11B, в котором снижение риска суммы неблагоприятных исходов составило 14,6% ($p = 0,046$) и сохранялось как минимум до 43-х сут от начала лечения (12,3%; $p = 0,044$) с максимальным преимуществом через 48 час от начала терапии (снижение риска на 23,8%, $p = 0,03$). Каждый из неблагоприятных исходов, входящих в состав комбинированной конечной точки, реже встречался у пациентов, получавших эноксапарин, однако количество этих событий, взятых по отдельности, было недостаточно для получения статистически надежного результата [5]. Метаанализ исследований ESSENCE и TIMI 11B позволил подтвердить преимущество эноксапарина перед НФГ в раннем лечении ОКСбпST как при выполнении ЧКВ, так и при медикаментозном лечении заболевания во время госпитализации по влиянию на сумму трех неблагоприятных исходов (снижение риска суммы случаев смерти, повторного ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда примерно на 20%) с первых 48 час после начала лечения, и сохранявшееся не менее 1 года. Также показано преимущество по влиянию на сумму случаев смерти и повторного ИМ (снижение риска с 8-х сут, сохранялось на 14-е и 43-и сут, и было заметно через 1 год) [6,7].

В последующих небольших открытых, но рандомизированных исследованиях ACUTE II [8], INTERACT [9] и A to Z [10] получены основания для возможной за-

мены НФГ эноксапарином у больных, получавших в связи с ОКС не только ацетилсалициловую кислоту (АСК), но и другие антитромбоцитарные средства – блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов эптифибатид [9] и тирофибан [8, 10]. По безопасности обе схемы лечения не отличались, разницы риска «твердых» конечных точек также выявлено не было, за исключением исследования INTERACT, в котором установлено достоверное преимущество группы эноксапарин/эптифибатид по сравнению с НФГ/эптифибатид у больных высокого риска в период преимущественно консервативного лечения. Частота крупных кровотечений и возобновления ишемии миокарда у больных, получавших эноксапарин, оказалась существенно ниже, чем при использовании НФГ. Сумма случаев смерти и повторного ИМ была также значимо меньше в группе эноксапарина [9]. При раннем инвазивном подходе в исследовании ACUTE-II при отсутствии различий в частоте кровотечений сочетание эноксапарин/тирофибан показало достоверно меньшее число повторных госпитализаций в течение 30 дней в связи с нестабильной стенокардией при несколько меньшей частоте летальных исходов, повторных ИМ, инсультов, реваскуляризации миокарда в течение 30 сут по сравнению с группой НФГ/тирофибан [8]. Однако приведенные исследования не обладали необходимой статистической силой, большинство из них проводилось в то время, когда инвазивное лечение еще не было внедрено в широкую практику, проводилось у небольшой части пациентов, в связи с чем выводы, сделанные на основании этих исследований, сегодня являются устаревшими.

Исследование SYNERGY было единственным, в котором эноксапарин сравнивали с НФГ на фоне высокой частоты ЧКВ, реваскуляризации, стентирования и активной антитромбоцитарной терапии АСК, клопидогрелом, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Оно включало 9975 пациентов высокого риска, 76% из которых получали антикоагулянты перед рандомизацией [11]. Достоверной разницы частоты смерти и ИМ через 30 дней между группами эноксапарина и НФГ выявлено не было (14,0% и 14,5%, соответственно), как и разницы по другим клиническим конечным точкам, включая частоту рецидивов стенокардии, ишемические осложнения ЧКВ и потребность в экстренном коронарном шунтировании. Число серьезных кровотечений (по классификации TIMI) было значимо выше в группе эноксапарина в сравнении с НФГ (9,1% против 7,6%; $p < 0,008$), не сопровождалось увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний или тяжелых кровотечений, вызвавших «нестабильность гемодинамики» в соответствии с критериями GUSTO и гемотрансфузий. Дополнительного увеличения риска кровотечений при совместном на-

значении эноксапарина с клопидогрелом и блокаторами гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa не отмечено [11]. Позже было установлено, что факторами риска крупных кровотечений являются возраст старше 75 лет и снижение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) [12]. Кроме того, частота крупных кровотечений в подгруппе больных, которых перевели с НФГ на эноксапарин и наоборот, была на 30% выше, а суммарная частота смерти и ИМ – на 50% выше по сравнению с подгруппой без смены антикоагулянта (где эноксапарин способствовал достоверному снижению случаев смерти или ИМ на 18% в ближайшие 30 дней). В последующем данная закономерность подтвердилась при более детальном анализе [13]. В случаях, когда антикоагулянт меняли в более поздние сроки заболевания, отмечалось удвоение частоты кровотечений, требующих переливания крови. Отсюда был сделан вывод, что на протяжении всего периода ОКС, в том числе во время инвазивных процедур, необходимо использовать один антикоагулянт, а именно тот, с которого была начата терапия.

Мета-анализ шести крупных рандомизированных контролируемых исследований эноксапарина при ОКСбпST (ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY), объединивший 21946 пациентов, продемонстрировал достоверное превосходство эноксапарина над НФГ (снижение относительного риска смерти и ИМ за первые 30 дней на 9%). При включении в анализ случаев без смены антикоагулянта в начале лечения польза от эноксапарина оказалась заметно больше (снижение риска 19%). В отношении риска развития крупных кровотечений эноксапарин и НФГ достоверно не различались. Увеличения частоты геморагий на фоне эноксапарина не отмечено даже при совместном использовании с блокаторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и тиропиридинами [14].

Переход с эноксапарина на НФГ или, наоборот, при лечении ОКСбпST нежелателен, так как, с одной стороны, может уменьшить эффективность лечения, с другой – неблагоприятно отразиться на его безопасности. Приемлемых, проверенных на практике схем перехода с одного препарата на другой не разработано. У одних больных в период смены препаратов уровень антикоагуляции может оказаться недостаточным, у других – избыточным. В рандомизированном исследовании STAKENOX на 3-и сут регулярного использования стандартной лечебной дозы эноксапарина внутривенное введение НФГ в дозе 70 ЕД/кг через 4, 6 и даже 10 час после подкожной инъекции эноксапарина в дозе 1 мг/кг приводило к существенному увеличению анти-Ха и анти-IIa активности крови. Последняя оказалась намного выше принятых терапевтических границ, и подобный эффект сохранялся, как минимум, на протяжении 2 час [15]. Несмотря на то, что важность данного факта не была про-

верена в специально спланированных проспективных исследованиях, наличие подобной закономерности признается всеми экспертами, и смена препарата гепарина в процессе лечения считается крайне нежелательной.

Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и НФГ при консервативном лечении ОКСбпСТ (Сыров А.В. и соавт., 2010) не только подтвердила более высокую эффективность эноксапарина при меньшем количестве геморрагических осложнений, но и продемонстрировала лучшее соотношение «затраты-эффективность» по сравнению с НФГ. Это позволило рекомендовать более широкое применение эноксапарина у больных с ОКСбпСТ [16].

Ограничениями для применения НМГ являются наличие почечной недостаточности, тяжесть которой коррелирует с риском развития кровотечений, отсутствие специфического антидота, каким является протамина сульфат для НФГ, развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Последнее является редким, но потенциально фатальным осложнением, в основе которого лежит иммунный механизм, включающий образование антител против комплекса «гепарин-тромбоцитарный фактор 4». Опасность гепарин-индуцированной тромбоцитопении заключается в повышении риска тромбообразования (до 30-50% при незначительной тромбоцитопении и 90% – при тяжелой тромбоцитопении) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17]. Кроме того, М. Nancу и соавт. показали, что в реальной клинической практике пациенты с ОКС в 29,2% случаев получают эноксапарин в недостаточной, а в 18,7% – в избыточной дозе. Это коррелирует с ухудшением клинических исходов, особенно в подгруппе пациентов с передозировкой препарата, и требует не только усиленного контроля со стороны врачебного персонала, но и делает актуальной задачу использования препарата, дозирование которого не зависит от массы тела пациента [18]. Таким антикоагулянтом является фондапаринукс, который назначается подкожно в фиксированной дозировке 2,5 мг, независимо от массы тела больного. Препарат селективно ингибирует активность фактора Ха, прерывая активацию тромбина и образование тромба. Эффект наступает опосредованно, через связывание с анти-тромбином III и индуцирование необратимой конформации молекулы последнего, в результате чего антикоагулянтная активность антитромбина III возрастает примерно в 300 раз. После активации антитромбина III молекула фондапаринукса высвобождается из связи с ним и становится доступной для активации следующей молекулы антитромбина III. Благодаря обратимому механизму связывания, антикоагулянтный эффект фондапаринукса реализуется посредством небольшой дозы препарата, при назначении которой нет необходимости ориентироваться на мас-

су тела больного. Биодоступность фондапаринукса при подкожном введении составляет 100%, препарат имеет линейную фармакокинетику, низкую вариабельность действия у разных пациентов и период полувыведения, равный 15-17 час, что позволяет назначать его в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозировке 2,5 мг. Препарат выводится почками и противопоказан при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин. При его применении не были описаны подтвержденные случаи тромбоцитопении, индуцированной гепарином [19].

Высокая эффективность и безопасность фондапаринукса доказана для всех видов ОКС, причем не только в сравнении с НФГ, но и с эноксапарином. В исследовании PENTUA у пациентов с ОКСбпСТ фондапаринукс в дозе 2,5 мг подкожно 1 р/сут был столь же эффективен и безопасен, как и эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 р/сут (частота комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ и рецидив стенокардии в течение 9 дней лечения статистически значимо не отличалась – 27,9% против 35,7%, соответственно) [20].

В исследовании ASPIRE фондапаринукс продемонстрировал сопоставимую с НФГ эффективность и безопасность у больных, подвергнутых ЧКВ, поводом для которого у 79% пациентов послужил ОКС, в абсолютном большинстве случаев представленный нестабильной стенокардией. Фондапаринукс вводился внутривенно в дозе 2,5 мг или 5 мг, сопутствующая терапия включала ингибиторы GP IIb/IIIa (в 58%), АСК (>96%) и клопидогрел (> 86%) [21].

В исследовании OASIS-5, включившем 20078 пациентов с ОКСбпСТ, фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут подкожно показал сопоставимую эффективность с эноксапарином в дозе 1 мг/кг массы тела 2 р/сут подкожно по влиянию на комбинированную конечную точку (смерть, ИМ или рефрактерная ишемия) через 9 дней – 5,8% против 5,7%, при значимо меньшем в подгруппе фондапаринукса количестве больших кровотечений (2,2% против 4,1%; $p<0,001$). Большие кровотечения были независимым предиктором смертности в отдаленном периоде, которая значительно снизилась в группе фондапаринукса через 30 дней и 6 мес [22]. В выборке пациентов, которым проводили ЧКВ, частота больших кровотечений через 9 дней также была значительно ниже в группе фондапаринукса (2,4% и 5,1%; $p<0,001$). При этом тромбоз катетера в группе фондапаринукса встречался чаще, чем в группе эноксапарина (0,9% против 0,4%), однако его удавалось ликвидировать путем введения эмпирически подобранной болюсной дозы НФГ во время ЧКВ. В целом клиническая эффективность (суммарная частота смерти, ИМ, инсульта и больших кровотечений) у фондапаринукса была выше, чем у эноксапарина (8,2% против 10,4%; $p<0,004$). Низкий уровень антикоагуляции

фондапаринукса, который в дозе 2,5 мг/сут примерно в два раза ниже, чем у эноксапарина в стандартной дозе, и более низкая степень ингибирования образования тромбина, достаточны для профилактики повторных ишемических исходов в острую фазу ОКСбпСТ у пациентов, получающих полноценную антитромбоцитарную терапию АСК, клопидогрелом и блокатором GP IIb/IIIa рецепторов. Об этом свидетельствует отсутствие разницы частоты первичной конечной точки через 9 дней между группами фондапаринукса и эноксапарина. Низкий уровень антикоагуляции объясняет значительное снижение риска кровотечений, однако данная антикоагуляция недостаточна для профилактики тромбоза катетера во время ЧКВ. Это указывает на необходимость введения дополнительного болюса НФГ во время ЧКВ у пациентов, получавших фондапаринукс. Таким образом, при консервативной тактике лечения ОКС фондапаринукс имеет достоверные преимущества над эноксапарином с точки зрения эффективности/безопасность. Однако при проведении ЧКВ в исследовании OASIS-5 отмечено более частое развитие тромбозов проводниковых катетеров, что нивелировано при помощи дополнительного введения НФГ во время операции, но детально безопасность такой комбинации не изучена. По этой причине, согласно большинству рекомендаций, фондапаринукс не включен в предпочтительную схему антикоагулянтной терапии при неотложной интервенционной тактике лечения.

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин – еще одна альтернатива традиционной антикоагулянтной терапии. Препарат представляет собой синтетический аналог гирудина, является прямым ингибитором тромбина и действует как на циркулирующий, так и на связанный с фибрином тромбин, ингибируя превращение фибриногена в фибрин. Бивалирудин сохраняет активность под действием веществ, высвобождаемых тромбоцитами, не связывается с белками плазмы и поэтому обладает более предсказуемым антикоагулянтным эффектом. Препарат полностью выводится почками. Бивалирудин разрешен к применению при неотложных и плановых ЧКВ в дозе 0,75 мг/кг в виде болюса с последующей инфузией по 1,75 мг/кг/ч. У пациентов с ОКСбпСТ бивалирудин рекомендуется вводить в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в виде болюса, а затем по 0,25 мг/кг/ч до ЧКВ [19].

В исследовании ACUITY, включившем 13819 пациентов с ОКСбпСТ высокого риска с инвазивной тактикой ведения, лечение бивалирудином ± блокатором GP IIb/IIIa рецепторов по эффективности было сопоставимо с терапией НФГ/НМГ в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов в профилактике ишемических исходов, но сопровождалось значительным снижением риска больших кровотечений [23]. Одна-

ко значимой разницы исходов в ближайшем и отдаленном периоде не выявлено. Кроме того, полученные данные показали, что переход с НФГ или НМГ на бивалирудин во время ЧКВ не приводит к увеличению риска кровотечений, а фактически способствует их предупреждению. Еще одним достоинством бивалирудина является возможность его назначения пациентам с манифестирующей или имеющейся в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Как и фондапаринукс, он не имеет перекрестной реакции с иммунизированной сывороткой и не индуцирует агрегацию тромбоцитов крови, полученной у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Данное свойство превращает бивалирудин в еще один альтернативный антикоагулянтный препарат при наличии этого осложнения.

Актуальным вопросом ведения пациентов с ОКСбпСТ на сегодняшний день является правильная оценка индивидуального риска и определение времени применения инвазивной стратегии [экстренно при поступлении; до 24 час от начала заболевания (ранняя инвазивная стратегия); до 72 час от начала заболевания (поздняя инвазивная стратегия)] либо выбор консервативной тактики ведения. Алгоритмы быстрой стратификации риска на основании оценки клинических, электрокардиографических и лабораторных данных (с обязательным серийным определением высокочувствительного теста на тропонин) позволяют через 1 или 3 часа от госпитализации подтвердить или опровергнуть наличие некроза миокарда, уточнить дальнейшую тактику ведения пациента с ОКСбпСТ, либо начать поиск другой причины боли в груди [19]. В качестве антикоагулянтов в острой фазе ОКСбпСТ эксперты европейского общества кардиологов допускают применение: НФГ (только внутривенно); НМГ (эноксапарин, внутривенно болюс и подкожно); фондапаринукса (подкожно введение); бивалирудина (только внутривенно). Фондапаринукс (2,5 мг/сут подкожно) имеет оптимальный профиль эффективности/безопасность при ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной тактики лечения. При невозможности назначения фондапаринукса альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или НФГ. Не допускается смена одного назначенного вида гепарина на другой из-за повышения риска развития кровотечений. Бивалирудин является оптимальной альтернативой НФГ в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКСбпСТ при инвазивной тактике ведения. Прекращать антикоагулянтную терапию у пациентов с ОКСбпСТ следует после проведения ЧКВ при отсутствии дополнительных показаний (фибрилляции предсердий, профилактика венозного тромбоза) [19].

Во время ЧКВ пациентам с ОКСбпСТ, получившим в качестве предварительного лечения эноксапарин, никаких дополнительных введений эноксапарина не рекомендуется, если последняя подкожная инъекция эноксапарина вводилась <8 ч до ЧКВ, в то время как дополнительный внутривенный болюс 0,3 мг/кг рекомендуется, если последняя подкожная инъекция эноксапарина вводилась ≥8 ч до ЧКВ [24,25]. Не рекомендуется переход на другой антикоагулянт во время ЧКВ [11].

Мета-анализ всех исследований, изучавших эноксапарин в сравнении с НФГ при ОКС, показал более значимое снижение комбинированной конечной точки смерти или ИМ в течение 30 дней в отношении эноксапарина (10,0%, по сравнению с 11,0%; $p=0,043$), при отсутствии значимых различий в частоте крупных кровотечений [6,3% у эноксапарина против 5,4% у НФГ; отношение шансов (ОШ) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84, 1,54] в течение 7 дней [12]. Мета-анализ, включивший 23 исследования и 30966 пациентов, показал благоприятный профиль безопасности и эффективности для эноксапарина, по сравнению с НФГ во время ЧКВ с достоверным снижением смертности [отношение рисков (ОР) 0,66; $p<0,001$], смерти или ИМ (ОР 0,68; $p<0,001$), осложнений ИМ (ОР 0,75; $p<0,001$) и крупных кровотечений (ОР 0,80; $p=0,009$) [26].

Почечная дисфункция имеется у 30-40% пациентов с ОКСбпСТ. Эноксапарин, как и другие НМГ, выводится почками, при нарушении их функции происходит постепенное накопление препарата в крови, что сопровождается увеличением частоты кровотечений. У больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м² дозу эноксапарина рекомендуют снизить до 1 мг/кг 1 р/сут. При тяжелой почечной недостаточности (СКФ <15 мл/мин/1,73м²) препарат противопоказан, следует назначать НФГ. Преимущества НФГ перед другими антикоагулянтами у больных с хронической болезнью почек связаны с легкостью мониторинга антикоагулянтной активности с помощью АЧТВ и возможностью быстрой нейтрализации активности препарата в случае кровотечения [19]. Фондапаринукс по безопасности имеет значительные преимущества перед эноксапарином у больных с ХБП. В исследовании OASIS-5 риск кровотечений при лечении фондапаринуксом был значительно ниже, чем при применении эноксапарина [22]. Однако при снижении СКФ <20 мл/мин/1,73м² назначать данный препарат не рекомендуется.

Таким образом накопленные данные об эффективности и безопасности эноксапарина позволяют рекомендовать данный препарат при ОКСбпСТ при любой стратегии лечения (экстренной инвазивной, отсроченной инвазивной, консервативной) [19,27].

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ является отражением трансмуральной ишемии миокарда, чаще всего возникающей из-за полной окклюзии коронарной артерии. В первые 12 час от начала клинической картины заболевания основной целью лечения является восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Решается вопрос о возможности и методе реперфузии, которая может быть проведена медикаментозно с помощью фибринолитических препаратов, механическим способом – с помощью первичных ЧКВ, либо с использованием комбинации данных методов. Парентеральное введение антикоагулянтов показано всем больным ИМ с подъемом сегмента ST при отсутствии противопоказаний. Выбор оптимальной антикоагулянтной терапии и ее длительность определяется выбранной стратегией реперфузии и риском возникновения клинически значимых кровотечений. Во всех случаях необходимо соблюдать преемственность лечения, избегая неоправданной смены препаратов. У части пациентов реперфузионная терапия не может быть выполнена из-за позднего обращения за медицинской помощью [28,29].

Первичное ЧКВ (баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии) имеет преимущества по сравнению с проведением тромболитической терапии (более высокая эффективность восстановления проходимости окклюзированной артерии, меньшая частота повторных окклюзий и геморрагических осложнений), должно быть выполнено в первые 12 час от начала заболевания, при условии возможности выполнения в первые 120 мин от момента первого контакта с врачом [30,31]. ЧКВ выполняется на фоне двойной антиагрегантной терапии и введения антикоагулянта. Стандартным подходом до настоящего времени остается внутривенное введение болюсов НФГ под контролем активированного времени свертывания во время процедуры, которое прекращается после успешного ее окончания. Применение НФГ при ЧКВ лимитировано непредсказуемостью его эффективности, необходимостью контроля активированного времени свертывания, отсутствием общепринятых оптимальных значений данного показателя, наличием протромботической активности, особенно после отмены препарата и неудовлетворительной степенью контроля за активностью фактора Виллебранта [32,33]. В качестве альтернативы применения НФГ при первичном ЧКВ рассматриваются два антикоагулянта – эноксапарин и бивалирудин. Эффективность и безопасность эноксапарина при первичном ЧКВ у больных с ИМ с подъемом ST продемонстрирована в исследовании ATOLL, где наблюдалась меньшая смертность, количество повторных ИМ и экстренных реваскуляриза-

ций, при отсутствии увеличения частоты геморрагических осложнений по сравнению с группой НФГ [34]. Первичное ЧКВ может быть выполнено после внутривенного введения болюса эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг, при процедуре длительностью более 2 час необходимо введение дополнительного болюса 0,25 мг/кг. По эффективности и безопасности этот подход как минимум не уступает использованию НФГ [30,31]. При назначении бивалирудина в исследовании HORIZONS-AMI частота тромбоза стентов в первые сут после ЧКВ была выше в сравнении с НФГ, при этом общая и сердечно-сосудистая смертность за год наблюдения оказалась ниже в группе больных, получавших прямой ингибитор тромбина [35]. Фондапаринукс не рекомендуется использовать в качестве антикоагулянта при инвазивной тактике ведения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, т.к. в исследовании OASIS-6 его назначение было ассоциировано с тромбозом катетера [36]. Таким образом, согласно современным рекомендациям в качестве антикоагулянтной терапии, сопровождающей первичное ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST, рекомендовано использование НФГ, НМГ (эноксапарина) и бивалирудина [30,31].

При отсутствии возможности провести первичное ЧКВ в установленные сроки методом выбора реперфузионной терапии в первые 12 час от начала заболевания остается тромболитическая терапия. Недостатком тромболитической терапии является наличие противопоказаний к ее проведению, ограниченная эффективность и риск геморрагических осложнений, однако положительной стороной является сравнительная простота применения, отсутствие необходимости в специальном оборудовании, и, самое главное, возможность выполнения существенно раньше ЧКВ, на догоспитальном этапе, что сокращает время до начала реперфузии, улучшает результат лечения и отдаленный прогноз. Всем больным ИМ с подъемом ST назначается двойная антиагрегантная терапия и антикоагулянт в течение минимум 48 час после тромболитизиса, предпочтительно в течение всего срока госпитализации (до 8 дней) или до реваскуляризации. Выбор парентерального антикоагулянта зависит от выбранного фибринолитика. При тромболитической терапии фибрин-неспецифичными препаратами, например, стрептокиназой в качестве антикоагулянтной терапии возможно применение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ [30,31]. Введение НФГ начинается болюсом с последующей постоянной инфузией с подбором дозы под тщательным лабораторным контролем до достижения АЧТВ в 1,5-2 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории в течение 48 час или до момента реваскуляризации. Эффективность эноксапарина при тромболитизисе стрептокиназой продемонстрирована в исследовании EXTRACT-TIMI 25, включавшем 20506 больных

ИМ с подъемом ST [37]. Лечение эноксапарином привело к снижению суммарного риска смерти и несмертельного рецидива ИМ в течение 30 дней на 17% по сравнению с НФГ (9,9% и 12,0%; $p<0,001$), в основном за счет ИМ, риск которого снизился на 33% ($p<0,001$), начиная с первых 48 час от начала исследования. Эноксапарин имел преимущество перед НФГ и по влиянию на суммарный риск смерти, повторного ИМ и нефатального внутричерепного кровотечения, который отражал «чистый» благоприятный эффект препарата (10,1% и 12,2% соответственно; $p<0,001$). Частота крупных кровотечений оказалась выше у получавших эноксапарин уже с первых 48 час от начала лечения, причем, это различие к 30-м сут серьезно не увеличилось, несмотря на большую длительность введения эноксапарина по сравнению с НФГ. По частоте внутричерепных кровотечений группы достоверно не различались. Введение препарата начинают с внутривенного болюса 30 мг в зависимости от возраста, массы тела и клиренса креатинина, затем через 15 мин переходят на п/к введение в течение всего срока госпитализации (до 8 дней) или до реваскуляризации. У пациентов старше 75 лет болюс не применяют, а дозу препарата снижают до 0,75 мг/кг 2 р/сут. У больных с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу эноксапарина уменьшают вдвое (до 1 мг/кг 1 р/сут) вне зависимости от возраста [30,31]. Фондапаринукс в дополнение к тромболитической терапии стрептокиназой в исследовании OASIS-6 продемонстрировал более низкую 30-дневную смертность и частоту повторных инфарктов по сравнению с пациентами, получавшими стрептокиназу без антикоагулянта. Безопасность фондапаринукса в плане развития крупных кровотечений не отличалась от плацебо [36].

При проведении тромболитической терапии фибрин-специфичными препаратами (альтеплазой или тенектеплазой) в качестве антикоагулянтов рекомендовано применение эноксапарина или НФГ для улучшения проходимости сосуда и профилактики реокклюзии. Терапия НФГ требует более пристального контроля, а ее эффективность имеет выраженные межиндивидуальные различия. Безопасность, удобство и высокая эффективность применения эноксапарина в качестве сопутствующей антикоагулянтной терапии при назначении тенектеплазы при ИМ с подъемом ST продемонстрирована в исследовании ACCENT-3. Сочетание тенектеплазы с продленным (около 7 сут) подкожным введением лечебной дозы эноксапарина было эффективнее короткого в/в введения НФГ по влиянию на частоту рецидивов ИМ и возникновения рефрактерной ишемии миокарда за время лечения в стационаре, а также комбинации этих событий со смертностью в ближайшие 30 сут при том, что безопасность этих двух подходов к лечению существенно не различалась [38].

Полученные данные позволяют рекомендовать при проведении тромболизиса тенектеплазой длительную (до 1 нед) антикоагулянтную терапию эноксапарином, проявляя осторожность при введении эноксапарина пациентам с нарушенной функцией почек. Данные исследования ExTRACT-TIMI 25 подтвердили результаты, полученные в исследовании ASSENT-3. Продолженное подкожное введение эноксапарина при тромболитической терапии сопровождается снижением рецидивов ИМ и ранней постинфарктной стенокардии, требующей неотложной реваскуляризации миокарда [37]. Расплатой за повышенную эффективность терапии оказалось некоторое повышение частоты кровотечений, однако увеличения внутричерепных кровотечений не наблюдалось, и в целом польза совместного назначения тенектеплазы и эноксапарина значительно превосходила возможный риск осложнений. Для достижения оптимального клинического эффекта необходимо снижать дозу эноксапарина у пациентов с нарушенной функцией почек, а также у пациентов старше 75 лет. Результаты исследования OASIS-6 показали, что фондапаринукс не имеет преимуществ перед НФГ при проведении тромболитической терапии фибрин-специфичным фибринолитиком [36].

При невозможности своевременного выполнения первичного ЧКВ больным ИМ с подъемом сегмента ST оптимальным путем реперфузионной терапии является срочное (догоспитальное) ведение тромболитика и безотлагательная транспортировка в «инвазивный» стационар для проведения ЧКВ (фармакоинвазивный подход). В исследовании STREAM больные, рандомизированные в группу фармакоинвазивного подхода, дополнительно к терапии тенектеплазой получали двойную антиагрегантную терапию (АСК и клопидогрелом), а в качестве антикоагулянтной терапии – эноксапарин (с коррекцией дозы в зависимости от возраста пациента и значений клиренса креатинина) вплоть до четвертого дня от начала лечения или до выписки в более ранние сроки [39]. Проведение «спасительного» ЧКВ потребовалось 36,3% пациентов. Необходимость в спасительном ЧКВ связана с несостоятельностью тромболизиса, реокклюзией инфаркт-связанной ар-

терии, при гемодинамической нестабильности, кардиогенном шоке, тяжелых нарушениях ритма сердца. В качестве антикоагулянта в этой ситуации рекомендуются НФГ, эноксапарин и фондапаринукс. Необходимо отметить, что при проведении спасительного ЧКВ на фоне фондапаринукса обязательным дополнением является назначение НФГ внутривенно струйно непосредственно перед процедурой.

К сожалению значительная часть больных с ИМ обращаются за медицинской помощью и госпитализируется поздно. Данные доказательной медицины по оптимальной терапии больных, не получавших реперфузионное лечение, отсутствуют. По-видимому, у этих пациентов в качестве антикоагулянта может быть применен фондапаринукс или эноксапарин [36].

Закключение

Эффективность и безопасность применения эноксапарина тщательно изучены в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на ЭКГ, что позволяет рассматривать его как универсальный антикоагулянт, который можно применять практически при любой тактике ведения. Для того чтобы достигать оптимальных результатов лечения, необходимо придерживаться рекомендованных производителем дозировок препарата, проводить их коррекцию в зависимости от массы тела больного, возраста и показателей функции почек. Эноксапарин не только имеет преимущество перед стандартным гепарином по фармакологическим свойствам, но и во многих случаях превосходит его по коэффициенту эффективность/безопасность. Важно обеспечить надлежащую преемственность в лечении, поскольку замена одного препарата на другой может иметь неблагоприятные клинические последствия.

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. McLean J. The thromboplastin action of cephalin. *American Journal of Physiology*. 1916;41:250-7.
2. Hirsh J., Anand S., Halperin J., Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018.
3. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E., et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.
4. Goodman S., Cohen M., Bigonzi F., et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: 1-year results of the ESSENCE Study. *JACC*. 2000;36:493-698.
5. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P., et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
6. Antman E.M., Cohen M., Radley D., et al. Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation*. 1999;100:1602-8.
7. Antman E., Cohen M., McCabe C., et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J*. 2002;23:308-14.
8. Cohen M., Theroux P., Borzak S., et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: The ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. 2002;144:470-7.
9. Goodman S., Fitchett D., Armstrong P., et al. Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized Evaluation of the Safety and Efficacy of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Receiving the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Eptifibatide. *Circulation*. 2003;107:238-44.
10. Blazing M., de Lemos J., White H., et al. For the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.

11. Ferguson J., Califf R., Antman E., et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
12. Murphy S., Gibson C., Morrow D., et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2077-86.
13. Cohen M., Mahaffey K., Pieper K., et al. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1346-54.
14. Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V., et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292(1):89-96.
15. Drouet L., BalditSollier C., Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. *Am Heart J*. 2009;158:177-84.
16. Syrov A.V., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Comparative pharmaco-economic assessment of enoxaparin and unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2010; 2 (82): 59-66. (In Russ.) [Сыров А.В., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Российский Кардиологический Журнал*. 2010; 2 (82): 59-66].
17. Gowthami M., Thomas L. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006;355:809-17.
18. LaPointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P., et al. Enoxaparin Dosing and Associated Risk of In-Hospital Bleeding and Death in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Arch Intern Med*. 2007;167:14:1539-44.
19. Roffi M., Patrono C., Collet J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
20. Simoons M.L., Bobbink I.W., Boland J., et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) study. *Am Coll Cardiol*. 2004;43:2183-90.
21. Mehta S.R., Steg P.G., Granger C.B., et al. Randomized, Blinded Trial Comparing Fondaparinux With Unfractionated Heparin in Patients Undergoing Contemporary Percutaneous Coronary Intervention. *Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial*. *Circulation*. 2005;22:111:1390-7.
22. Yusuf S., Phil D., Mehta S., et al. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5). *N Engl J Med*. 2006;354:1464-6.
23. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., et al. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *ACUITY Investigators*. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
24. Collet J.P., Montalescot G., Lison L., et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001; 103: 658-63.
25. Martin J.L., Fry E.T., Sanderink G.J., et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:163-70.
26. Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:553.
27. 2014 ACC/AHA Guideline for the management of patients with non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2645-87.
28. Bellil S., Yakushin S.S., Aksent'ev S.B., Yunevich D.S. Comparative prognosis in elderly and senile patients with Q-myocardial infarction during 12 months of observation depending on different schemes of reperfusion therapy. *Rossiiskij Mediko-Biologicheskij Vestnik im. Akademika I.P. Pavlova*. 2015;1:90-4. (In Russ.) [Беллил С., Якушин С.С., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии. *Российский Медико-Биологический Вестник им. Академика И.П. Павлова*. 2015;23(1):90-4].
29. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Myocardial infarction of young patients: risk factors, course, clinic, management on the hospital treatment stage. *Nauka Molodyh - Eruditio Juvenium*. 2013;4: 106-11. (In Russ.) [Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: факторы риска, течение, клиника, ведение на госпитальном этапе. *Наука Молодых - Eruditio Juvenium*. 2013;4:106-11].
30. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33:2569-619.
31. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:362-425.
32. Brenner S.J., Moliterno D.J., Lincoff A.M., et al. Relationship between activated clotting time and ischemic or hemorrhagic complications: analysis of recent randomized clinical trials of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:994-8.
33. Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation*. 1998;97:251-6.
34. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *The Lancet*. 2011;378:693-703.
35. Dangas G.D., Caixeta A., Mehran R., et al. Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI). Trial Investigators. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123:1745-56.
36. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The OASIS-6 Randomized Trial*. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
37. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477-88.
38. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13.
39. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P., et al., on behalf of the STREAM Steering Committee. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010;160: 30-5.

About the Authors:

Elena A. Smirnova - MD, PhD, Head of Cardiology Department, Regional Clinical Cardiology Center; Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Sergey S. Yakushin - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Сведения об авторах:

Смирнова Елена Амишевна – д.м.н., зав. кардиологическим отделением, Областной клинический кардиологический диспансер; доцент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

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

ВЛАДИМИРУ СЕМЕНОВИЧУ ЗАДИОНЧЕНКО 75 ЛЕТ!



22 ноября 2016 г. заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору кафедры поликлинической терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Владимиру Семеновичу Задионченко исполнилось 75 лет.

Н.А. Семашко, которая стала второй кафедрой в Советском Союзе по внедрению преподавания данной учебной дисциплины. Владимир Семенович руководил кафедрой с 1985 по 2014 гг. – его организаторские, лидерские способности и человеческие качества позволили создать дружный, сплоченный коллектив сотрудников, имеющих высокий профессиональный рейтинг.

С 2014 г. Владимир Семенович является профессором этой кафедры. В течение 10 лет он был деканом аспирантуры и клинической ординатуры ВУЗа, с 1982 по 2002 гг. являлся Ученым секретарем Университета, с 2002 по 2007 гг. – проректором по последипломному образованию и воспитательной работе МГМСУ, председателем Диссертационного Совета, принимал активное участие в открытии и становлении факультета пенитенциарной медицины МГМСУ, в течение 12 лет входил в состав экспертной комиссии по терапевтическим специальностям ВАК России. 5 лет он исполнял обязанности Главного терапевта 4 Управления Минздрава РСФСР, более 10 лет являлся заместителем Главного терапевта Медицинского центра Управления делами Президента РФ.

Владимир Семенович – высококвалифицированный, всесторонне образованный специалист в области внутренней медицины, блестящий клиницист, сочетающий приверженность как историческим традициям отечественной медицины, так и новейшим достижениям современной медицинской науки, опытный педагог. Он имеет обширный практический опыт и глубокие познания в области кардиологии, пульмонологии и гастроэнтерологии, особое внимание уделяет вопросам диагностики, лечения и профилактики заболеваний внутренних органов в амбулаторной практике. Клинические обходы и разборы, семинары, лекции Владимира Семеновича отличаются глубиной и оригинальностью клинического мышления, всесторонним анализом, вызывают глубокий интерес и пользуются неизменной популярностью у студентов, ординаторов и интернов, врачей. За 30 с лишним лет работы на кафедре Владимир Семенович воспитал не одно поколение врачей и научных работников.

Научная деятельность Владимира Семеновича связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ор-

В 1964 г. Владимир Семенович Задионченко окончил лечебный факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. В течение 2-х лет после окончания института работал врачом-терапевтом в Городской клинической больнице № 59 г. Москвы, с 1966 по 1968 годы – младшим научным сотрудником проблемной кардиологической лаборатории кафедры госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Являясь учеником выдающегося отечественного кардиолога, академика АМН СССР Павла Евгеньевича Лукомского, в 1968 г. Владимир Семенович защитил кандидатскую диссертацию «Применение клофибрата у больных коронарным атеросклерозом», посвященную проблеме коррекции нарушений липидного обмена у кардиологических больных и положившую начало новому научному направлению по изучению и коррекции дислипидемий.

С 1968 по 1972 годы работал ассистентом кафедры госпитальной терапии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, возглавляемой академиком Лукомским П.Е. С 1972 по 1982 гг. являлся доцентом кафедры внутренних болезней № 1 Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, после защиты диссертации по теме «Многофакторный анализ физической работоспособности у больных ИБС» на соискание ученой степени доктора медицинских наук переведен на должность профессора той же кафедры.

В 1985 г. Владимир Семенович Задионченко основал и возглавил кафедру поликлинической терапии ММСИ им.



Лекция профессора В. С. Задионченко (1989 г.)



Обход профессора В. С. Задионченко (1985 г.)

ганов дыхания – более 40 лет ведется изучение особенностей течения и лечения острого коронарного синдрома, артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких и хронического легочного сердца. Более 25 лет приоритетным научным направлением, разрабатываемым Владимиром Семеновичем, является оценка клинико-функциональных и патогенетических особенностей больных коморбидной патологией. Под его руководством ведутся исследовательские работы, посвященные фенотипированию и разработке индивидуальных терапевтических стратегий у больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, метаболические нарушения). В течение последних лет закончены работы по изучению фенотипических характеристик у больных ХОБЛ с сопутствующей артериальной гипертонией; влияния метаболических факторов на течение и прогноз ХОБЛ; морфо-функциональных особенностей поражения сердца у больных ХСН и сахарным диабетом; возможностей применения статинов у больных ХОБЛ с целью снижения степени системного воспаления и оксидативного стресса; факторов риска развития фибрилляции предсердий у больных ХОБЛ. В настоящее время он активно изучает проблемы неонкологической паллиативной медицинской помощи. Владимир Семенович руководит работой центров, участвующих в международных клинических исследованиях в области кардиологии и пульмонологии.

В. С. Задионченко принимает активное участие в организации и работе отечественных и зарубежных научных мероприятий, на которых он представил более 220 докладов. Он – автор более 500 научных публикаций, 5 монографий («Лечение внутренних болезней в амбулаторно-поликлинической практике», «Артериальная гипертония при хронической обструктивной болезни легких», «Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в ам-

булаторно-поликлинической практике», «Фармакотерапия внутренних болезней в поликлинике», «Практическое руководство по электрокардиографии»), 7 книг по преподаванию в высшей школе, 7 руководств для врачей, учебника по терапии, 5 изобретений. Под его руководством защищено 6 докторских и 48 кандидатских диссертаций, он имеет индекс Хирша в Scopus – 3, в Российском индексе научного цитирования – 18.

В. С. Задионченко является членом президиума Российского научного общества терапевтов, Почетным Кардиологом России, членом редколлегий 6 научных медицинских журналов. Награжден орденом Дружбы, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медалью 850-летия Москвы, медалью Федора Газа, медалью РНМОТ им. Шервинского, медалью «200 лет службе исполнения наказания». Имеет почетную грамоту Министерства здравоохранения Республики Башкортостан за большой вклад в совершенствование и развитие кардиологической службы, благодарность от Фонда «Содружество ветеранов и сотрудников спецслужб «Вымпел» за помощь при создании медицинского реабилитационного центра.

Владимир Семенович – талантливый организатор и руководитель, его отличительными качествами являются интеллигентность, доброта, мудрость, отзывчивость и доброжелательность. Он пользуется большим уважением, авторитетом и любовью среди научной медицинской общественности, сотрудников кафедры и Университета, студентов. Коллектив Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова и кафедры поликлинической терапии, редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» желают Владимиру Семеновичу Задионченко крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и новых побед!

Поступила: 14.07.2016

Принята в печать: 15.07.2016



К 85 – ЛЕТИЮ АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВИЧА ТУЕВА

В августе 2016 года профессору, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки РФ, академику РАЕН Александру Васильевичу Туеву исполнилось 85 лет, из них 60 лет он трудится в Пермском государственном медицинском университете.

В монографиях «Бронхиальная астма» (2001, 219 с.) и «Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система» (2008, 182 с.) изложены современные представления об участии системы иммунитета и гемостаза в патогенезе, механизмах поражения сердечно-сосудистой системы, разработаны новые программы лечения больных бронхообструктивными заболеваниями легких. Монография «Артериальная гипертензия и венозная система» (2004, 120 с.) посвящена очень актуальной проблеме – состоянию венозной системы при артериальной гипертензии, в ней изложены основные методы исследования системы сосудов низкого давления и возможности коррекции венозной дисфункции с помощью современных гипотензивных препаратов.

В 2007 г. опубликована крупная монография «Артериальная гипертензия и ассоциированные с ней заболевания» (415 с.), в которой приведены результаты многочисленных исследований А.В. Туева и его учеников. В 2010 г. вышла из печати еще одна монография: «Артериальная гипертензия и ассоциированный с ней ревматоидный артрит» (380 с.), в 2012 г. – «Артериальная гипертензия и кислотозависимая патология» (253 с.), в 2014 г. – «ГЭРБ, ожирение и факторы кардиоваскулярного риска» (112 с.). Все печатные работы (журнальные статьи, монографии и др.) наряду с серьезным вкладом в науку имеют большую практическую значимость для врачей в повышении их профессиональной подготовки.

Многие исследования А.В. Туева приоритетны, он автор 7 свидетельств и 43 патентов на изобретения. Ему присвоено звание «Почетный изобретатель Пермской области».

А.В. Туев активно готовит научные кадры. Он создал крупную Пермскую научную школу кардиологов-терапевтов: подготовил 28 докторов и 105 кандидатов медицинских наук. Его ученики возглавляют все 9 терапевтических кафедр Пермского медицинского университета и ряд кафедр Кировской медакадемии, они работают профессорами, доцентами и ассистентами на многих кафедрах Пермской медакадемии и других вузов РФ, а также врачами в больницах и поликлиниках.

А.В. Туев как ведущий ученый, высококвалифицированный врач, терапевт и кардиолог высшей категории постоянно работает в творческом содружестве с практическим здравоохранением Перми и Пермского края. В 80-е и 90-е годы он был депутатом Пермского Городского Совета народных депутатов трех созывов (1984-1993 гг.) и возглавлял комиссию по здравоохранению, оказывая существенное влияние на развитие здравоохранения в Перми, особенно – специализированной кардиологической службы. Созданная и научно обоснованная четырехэтапная система оказания помощи больным инфарктом миокарда поз-

Родился А.В. Туев в Кировской области 31 августа 1931 г. В 1956 г. он с отличием окончил лечебный факультет Пермского государственного медицинского института (ныне Университет), и с тех пор трудится в этом вузе: с 1956 по 1958 гг. – клиническим ординатором, с 1959 по 1968 гг. – ассистентом, с 1969 по 1971 гг. – доцентом кафедры госпитальной терапии, с 1972 по 1976 гг. – заведующим кафедрой терапии стоматологического факультета. С декабря 1976 г. по настоящее время заведует кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета. С 1978 по 1982 гг. был деканом лечебного факультета.

А.В. Туев – известный в стране ученый кардиолог-терапевт. Основное научное направление его исследований и возглавляемого им коллектива кафедры и клиники – клиническая кардиология, отдельные исследования посвящены проблемам пульмонологии, иммунологии, эндокринологии и гематологии. Он является автором более 700 печатных научных работ, в том числе – 34 монографий. В 5 монографиях, подготовленных в 2011-2016 гг. на основе исследований, как собственных, так и его учеников, отражен ряд новых данных о причинах (факторах риска), механизмах развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, а также разработаны методы их раннего выявления, диагностики, лечения и профилактики. В последние годы большинство его статей опубликованы в российских журналах, входящих в перечень ВАК, в российские и международные базы данных (РИНЦ, Web of Science).

Среди монографий наиболее значимые: «Ишемическая болезнь сердца» (1989, 304 с.), «Дисфункция синусового узла» (1992, 132 с.). В них приведены новые данные по этиологии и патогенезу, а также оригинальная классификация и современные подходы к лечению. В монографии «Артериальная гипертензия» (2001, 255 с.) освещены проблемы тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, метаболического обеспечения и оптимизации лечения этого заболевания.

волила снизить выход на инвалидность на 40%, и 90% больных возвращать к труду. По инициативе А.В. Туева в Перми одним из первых в стране был создан амбулаторный кардиологический центр, который явился прообразом кардиологического диспансера. Он является пионером внедрения в клиническую практику антиоксидантов в лечении нарушений ритма сердца. Разработанный с его участием способ субплевральной новокаиновой блокады нашел широкое применение в купировании болевого синдрома при остром инфаркте миокарда и тяжелой стенокардии не только в Уральском регионе, но и на территории всей страны. Оригинальными являются результаты научных исследований А.В. Туева по кристаллооптической диагностике различных метаболических и иммунных нарушений при многих заболеваниях. Они защищены 8 патентами.

Для практических врачей Александром Васильевичем Туевым написано и издано более 100 методических рекомендаций по диагностике и лечению различных заболеваний. Подтверждением научного авторитета профессора Туева является его участие в разработке региональной программы Пермской области (края) «Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии» (2002-2008 гг.) в качестве одного из авторов и научного консультанта. В итоге ее выполнения увеличилось выявление артериальной гипертензии на ранних стадиях с 2-5% до 20-30% среди взрослого населения городов и районов Пермской области, также увеличилась регулярная приверженность больных лечению, в ряде муниципальных образований доходя до 40-50% с достижением целевого уровня артериального давления у 12-16% больных. В настоящее время эта программа продолжает реализовываться в виде подпрограммы социально значимых заболеваний.

Совместно с Управлением здравоохранения администрации города Перми сотрудниками кафедры госпитальной терапии под руководством профессора А.В. Туева выполнен научно-практический проект «Стандартизация медицинской помощи больным кислотозависимыми и хеликобактер-ассоциированными заболеваниями в амбулаторно-поликлинических условиях системы здравоохранения города Перми» (2007-2011 гг.). В итоге выполнения программы на 20-30% повысились выявление и диагностика кислотозависимых заболеваний в различных поликлиниках. На 60% повысилось использование современных стандартов диагностики и лечения указанных заболеваний.

С 2005 г. профессор А.В. Туев является экспертом Всероссийского научного общества кардиологов, он участвовал в подготовке семи Российских национальных клинических рекомендаций для врачей РФ по диагностике и лечению артериальной гипертензии, стабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и кардиоваскулярной профилактике.

Как ведущий специалист в области терапии и кардиологии А.В. Туев постоянно консультирует больных в Краевой клинической больнице, лечебных учреждениях города Перми и Пермского края.

А.В. Туев является опытным педагогом. Ежегодно под руководством А.В. Туева на кафедре обучается 16-20 интернов, 10-12 ординаторов по различным субспециальностям терапии и 8-10 аспирантов, и, как правило, все аспиранты кандидатские диссертации защищают досрочно. Кафедра активно использует четырехэтапную систему подготовки научных кадров: «студенческий научный кружок – интерна-

тура – ординатура – аспирантура». Являясь с 60-х годов бессменным председателем Пермских областных научных обществ терапевтов и кардиологов, а с 1993 г. – президентом Ассоциации врачей терапевтического профиля Пермской области, он уделяет большое внимание повышению квалификации врачей Пермского края через регулярную организацию и проведение школ, семинаров, научно-практических конференций. Он многократно организовывал и проводил в г. Перми общероссийские научные форумы, конгрессы, съезды, симпозиумы. В марте 2003 г. им был организован и проведен на высоком уровне I-й съезд кардиологов, а в октябре 2011 г. – I-й съезд терапевтов Приволжского и Уральского федеральных округов РФ. Профессор А.В. Туев многократно представлял Пермскую медицинскую науку и выступал с докладами на российских и международных научных форумах. Только за последние 10 лет результаты научных исследований А.В. Туева и его учеников успешно представлены профессиональному сообществу на 35 всероссийских, 11 европейских конгрессах кардиологов и терапевтов, а также на многочисленных научно-практических межрегиональных и региональных научных форумах.

В настоящее время он – член Европейского общества кардиологов, член правлений Российских обществ терапевтов и кардиологов, специалистов по артериальной гипертензии, по атеросклерозу; председатель диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (кардиология, педиатрия); член редколлегии ряда Российских научных медицинских журналов. А.В. Туев удостоен многих почетных званий: «Почетный гражданин Пермской области (края)», «Почетный кардиолог России», «Почетный член Российского научного медицинского общества терапевтов», «Почетный президент ассоциации врачей терапевтического профиля Пермского края» и др.

За большой вклад в науку и практическое здравоохранение, за подготовку научных кадров А.В. Туев награжден 5 орденами: из них три государственных ордена: «Орден Трудового Красного Знамени», «Орден Дружбы», «Орден Почета», и два ордена профессиональных: «Орден Е.М. Тареева», «Орден В.И. Вернадского». Также он награжден медалями, знаками отличия и грамотами. Он является лауреатом премии им. Г.Ф. Ланга президиума Академии Медицинских наук РФ, лауреатом премии им. П.А. Ясницкого администрации Пермской области, лауреатом премии Пермского края в области науки I степени, лауреатом Строгановской премии Пермского землячества. В 2015 г. он стал победителем Всероссийского конкурса «Лучший врач года» в «Специальной номинации». Как лауреат этой престижной премии МЗ РФ он был награжден медицинским «Оскаром» – хрустальной фигурой богини здоровья Гигии.

*Президент Ассоциации врачей
терапевтического профиля Пермского края,
член-корр. РАН, д.м.н., профессор О.В. Хлынова*

*Редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия
в кардиологии» сердечно поздравляет уважаемого Алек-
сандра Васильевича Туева с 85-летием и желает ему креп-
кого здоровья, счастья и долгих лет активной жизни!*

Поступила: 29.11.2016
Принята в печать: 30.11.2016

Академики РАН и члены-корреспонденты РАН, избранные общим собранием членов РАН 27–28 октября 2016 г. по отделениям физиологии и медицины

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет вновь избранных действительных членов и членов-корреспондентов Российской академии наук по медицине и физиологии! Мы особенно рады видеть среди них наших коллег-ученых, работающих в области кардиологии, членов редколлегии нашего журнала и наших авторов.

Они вносят огромный вклад в развитие различных направлений медицинской науки: кардиологии, терапии, профилактики, эпидемиологии неинфекционных заболеваний, клинической фармакологии и других специальностей. Новые члены академии тесно

связаны с врачебной практикой, преподаванием, подготовкой научных кадров.

Отражением исследовательской, лечебно-практической и педагогической деятельности является публикационная активность ученых. Для редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» большая честь сотрудничать с членами РАН для повышения качества российских научных публикаций, их международного цитирования и, в конечном счете, престижа российской медицинской науки. Желаем нашим коллегам новых научных достижений, здоровья и счастья!

Вновь избранные академики РАН

№	Фамилия, имя, отчество	Специальность	№	Фамилия, имя, отчество	Специальность
1	Акимкин Василий Геннадьевич	эпидемиология	23	Кулаков Анатолий Алексеевич	челюстно-лицевая хирургия
2	Ашрафян Левон Андреевич	онкогинекология	24	Курцер Марк Аркадьевич	акушерство и гинекология
3	Баиндурашвили Алексей Георгиевич	детская травматология и ортопедия	25	Лисица Андрей Валерьевич	медицинская протеомика
4	Береговых Валерий Васильевич	фармация	26	Лоран Олег Борисович	урология
5	Боголепова Ирина Николаевна	гистология	27	Лядов Константин Викторович	клиническая реабилитология
6	Бохан Николай Александрович	наркология	28	Магазаник Лев Гиршевич	физиология
7	Важенин Андрей Владимирович	онкология	29	Маев Игорь Вениаминович	гастроэнтерология
8	Вебер Виктор Робертович	терапия	30	Медведев Святослав Всеволодович	физиология
9	Воевода Михаил Иванович	медицинская генетика	31	Медведева Ирина Васильевна	терапия
10	Гавриленко Александр Васильевич	сосудистая хирургия	32	Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	педиатрия
11	Глыбочко Петр Витальевич	урология	33	Орлов Олег Игоревич	фундаментальная медицина
12	Говорун Вадим Маркович	физико-химическая медицина	34	Петеркова Валентина Александровна	детская эндокринология
13	Голухова Елена Зеликовна	кардиология	35	Пирадов Михаил Александрович	неврология
14	Долгушин Борис Иванович	онкорadiология	36	Поддубная Ирина Владимировна	онкогематология
15	Долгушин Илья Ильич	клиническая иммунология	37	Полушин Юрий Сергеевич	анестезиология и реаниматология
16	Дятлов Иван Алексеевич	медицинская микробиология	38	Попов Сергей Валентинович	кардиология
17	Иоселиани Давид Георгиевич	фундаментальная медицина	39	Порханов Владимир Алексеевич	торакальная хирургия
18	Камалов Армаис Альбертович	урология-андрология	40	Пронин Игорь Николаевич	нейрорентгенология
19	Каприн Андрей Дмитриевич	онкорadiология	41	Решетов Игорь Владимирович	микрохирургия
20	Караулов Александр Викторович	клиническая иммунология	42	Романов Александр Иванович	клиническая реабилитология
21	Колесникова Любовь Ильинична	общая патология	43	Сидорова Ираида Степановна	акушерство и гинекология
22	Колосов Виктор Павлович	пульмонология			

№	Фамилия, имя, отчество	Специальность	№	Фамилия, имя, отчество	Специальность
44	Солодкий Владимир Алексеевич	общественное здоровье и здравоохранение	48	Чазова Ирина Евгеньевна	кардиология
45	Тотолян Арег Артемович	инфекционная иммунология	49	Шестакова Марина Владимировна	эндокринология
46	Хубулава Геннадий Григорьевич	кардиохирургия	50	Щербук Юрий Александрович	нейрохирургия
47	Хубутия Могели Шалвович и искусственные органы	трансплантология	51	Янов Юрий Константинович	оториноларингология

Вновь избранные члены-корреспонденты РАН

№	Фамилия, имя, отчество	Специальность	№	Фамилия, имя, отчество	Специальность
1	Авдеев Сергей Николаевич	пульмонология	31	Загородний Николай Васильевич	травматология и ортопедия
2	Алексеева Екатерина Иосифовна	детская ревматология	32	Иванов Андрей Михайлович	медицинская биохимия
3	Аполихин Олег Иванович	урология	33	Иванов Сергей Юрьевич	челюстно-лицевая хирургия
4	Арутюнов Григорий Павлович	терапия	34	Игнатко Ирина Владимировна	акушерство и гинекология
5	Атауллаханов Фазил Иноятович	физиология	35	Иллариошкин Сергей Николаевич	неврология
6	Атьков Олег Юрьевич	космическая медицина	36	Имянитов Евгений Наумович	молекулярная онкология
7	Бабанин Анатолий Андреевич	судебная медицина	37	Ишмухаметов Айдар Айратович	организация фармации
8	Бадтиева Виктория Асланбековна	спортивная медицина	38	Калашников Виктор Юрьевич	диабетология
9	Балыкова Лариса Александровна	педиатрия	39	Кармазановский Григорий Григорьевич	лучевая диагностика
10	Барбараш Ольга Леонидовна	кардиология	40	Кинкулькина Марина Аркадьевна	психиатрия
11	Бельских Андрей Николаевич	фундаментальная медицина	41	Кит Олег Иванович	онкохирургия
12	Бобровницкий Игорь Петрович	организация здравоохранения и медицинского образования	42	Ковтун Ольга Петровна	педиатрия
13	Бойцов Сергей Анатольевич	эпидемиология неинфекционных заболеваний	43	Коган Игорь Юрьевич	акушерство и гинекология
14	Бокерия Ольга Леонидовна	фундаментальная медицина	44	Козлов Роман Сергеевич	антибиотики
15	Борисевич Сергей Владимирович	военная эпидемиология	45	Коновалов Николай Александрович	нейрохирургия
16	Бухтияров Игорь Валентинович	медицина труда	46	Конради Александра Олеговна	кардиология
17	Вахитова Юлия Венеровна	физиология	47	Котенко Константин Валентинович	восстановительная медицина
18	Галагудза Михаил Михайлович	общая патология	48	Краснопольская Ксения Владиславовна	репродуктология
19	Гветадзе Рамаз Шалвович	стоматология	49	Крюков Евгений Владимирович	терапия
20	Герасименко Юрий Петрович	физиология	50	Кубанов Алексей Алексеевич	дерматовенерология
21	Голанов Андрей Владимирович	нейрорадиохирургия	51	Куличенко Александр Николаевич	медицинская микробиология
22	Горелов Александр Васильевич	детские инфекции	52	Кутепов Сергей Михайлович	травматология и ортопедия
23	Гребенникова Татьяна Владимировна	эпидемиология	53	Куцев Сергей Иванович	медицинская генетика
24	Гурина Ольга Ивановна	клиническая иммунохимия	54	Лагарькова Мария Андреевна	клеточные технологии
25	Давыдов Михаил Михайлович	фундаментальная медицина	55	Логунов Денис Юрьевич	медицинская микробиология
26	Дайхес Николай Аркадьевич	оториноларингология	56	Ломиворотов Владимир Владимирович	анестезиология и реаниматология
27	Драпкина Оксана Михайловна	терапия	57	Луцевич Олег Эммануилович	абдоминальная хирургия
28	Еременко Александр Анатольевич	анестезиология и реаниматология	58	Мартынов Михаил Юрьевич	неврология
29	Жданов Константин Валерьевич	инфекционные болезни	59	Масчан Алексей Александрович	детская гематология
30	Жмеренецкий Константин Вячеславович	терапия	60	Матвеев Всеволод Борисович	фундаментальная медицина

№	Фамилия, имя, отчество	Специальность	№	Фамилия, имя, отчество	Специальность
61	Мацкеплишвили Симон Теймуразович	фундаментальная медицина	93	Тихонов Денис Борисович	физиология
62	Мишланов Виталий Юрьевич	терапия	94	Трошина Екатерина Анатольевна	эндокринология
63	Мовсесян Рубен Рудольфович	торакальная хирургия	95	Тутельян Алексей Викторович	клиническая иммунология
64	Нероев Владимир Владимирович	офтальмология	96	Уразова Ольга Ивановна	общая патология
65	Никитюк Дмитрий Борисович	анатомия человека	97	Усачев Дмитрий Юрьевич	нейрохирургия
66	Орлов Сергей Владимирович	экспериментальная медицина	98	Фадеев Валентин Викторович	эндокринология
67	Павлов Валентин Николаевич	урология	99	Филатов Николай Николаевич	эпидемиология
68	Палеев Филипп Николаевич	кардиология	100	Фисун Александр Яковлевич	организация здравоохранения и медицинского образования
69	Паршин Владимир Дмитриевич	торакальная хирургия	101	Фомин Виктор Викторович	терапия
70	Перцов Сергей Сергеевич	молекулярная медицина	102	Фурман Евгений Григорьевич	педиатрия
71	Покровский Андрей Георгиевич	вирусология	103	Хаитов Муса Рахимович	молекулярная иммунология
72	Покушалов Евгений Анатольевич	сосудистая хирургия	104	Хасанов Рустем Шамильевич	онкология
73	Пушкарь Дмитрий Юрьевич	урология	105	Хатьков Игорь Евгеньевич	абдоминальная хирургия
74	Рагино Юлия Игоревна	медицинская биохимия	106	Хлынова Ольга Витальевна	кардиология
75	Радзинский Виктор Евсеевич	акушерство и гинекология	107	Хохлов Александр Леонидович	клиническая фармакология
76	Разумовский Александр Юрьевич	детская хирургия	108	Цыганков Борис Дмитриевич	психиатрия
77	Романович Иван Константинович	радиационная гигиена	109	Чарчян Эдуард Рафаэлович	сосудистая хирургия
78	Ромашенко Павел Николаевич	эндокринологическая хирургия	110	Чердынцева Надежда Викторовна	молекулярная онкология
79	Румянцев Сергей Александрович	молекулярная гематология	111	Черкасов Сергей Викторович	фундаментальная медицина
80	Сажин Александр Вячеславович	абдоминальная хирургия	112	Шабунин Алексей Васильевич	абдоминальная хирургия
81	Свистунов Андрей Алексеевич	фармация	113	Шевченко Алексей Олегович	трансплантология и искусственные органы
82	Свитич Оксана Анатольевна	вакцинология	114	Шелыгин Юрий Анатольевич	колопроктология
83	Семьянов Алексей Васильевич	физиология	115	Элиава Шалва Шалвович	нейрохирургия
84	Сепиашвили Реваз Исмаилович	физиология	116	Эпштейн Олег Ильич	фундаментальная медицина
85	Серова Наталья Сергеевна	лучевая диагностика	117	Юшков Борис Германович	общая патология
86	Симбирцев Андрей Семенович	медицинская биотехнология	118	Янушевич Олег Олегович	стоматология
87	Синицына Оксана Олеговна	гигиена окружающей среды	119	Ярустовский Михаил Борисович	молекулярная медицина
88	Софронов Александр Генрихович	наркология	120	Ярыгин Николай Владимирович	травматология и ортопедия
89	Стегний Кирилл Владимирович	хирургия	121	Яцык Сергей Павлович	детская хирургия
90	Степанов Вадим Анатольевич	медицинская генетика			
91	Суворов Александр Николаевич	медицинская микробиология			
92	Сычев Дмитрий Алексеевич	клиническая фармакология			

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
Департамент здравоохранения г. Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний
Национальное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
Национальное общество доказательной фармакотерапии
Российское кардиологическое общество

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

16-18 мая 2017 г., г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с заседанием профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине, которая состоится 16-18 мая 2017 г. в Москве, в здании ГНИЦ

профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка».

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, рабочие совещания, круглые столы, школы и мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

Адрес оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России)

Подробную информацию вы можете найти на сайте конференции www.gnicpm-conf.ru
Тезисы принимаются на электронный адрес tesisi-ncd@gnicpm.ru до 01 марта 2017 г.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС И ОПЛАТА ЗА ПУБЛИКАЦИЮ ТЕЗИСОВ НЕ ВЗИМАЮТСЯ

Ответственный секретарь Метельская Виктория Алексеевна
Тел. (495) 628 9417; (499) 553 6814; E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

В рамках конференции для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы сателлитные симпозиумы, выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Контакты:

Оксана Владимировна Стефанюк
Тел. +7 903 250 5288; E-mail: ostefanyuk@gnicpm.ru
Виктория Юрьевна Горбачева
Тел. +7 916 782 2101; E-mail: vgorbacheva@ropniz.ru

Новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований реальной клинической практики из разных стран вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана (Ксарелто®) компании Bayer

Пресс-релиз компании Bayer

Компания Байер в рамках конгресса Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 представила новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований в реальной клинической практике из разных стран о применении перорального ингибитора Ха фактора Ксарелто® (ривароксабана) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

Исследование X-TRA – первое проспективное международное исследование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с ФП и наличием тромбов в левом предсердии (ЛП) или ушке левого предсердия (УЛП) [1]. В исследование было включено 60 пациентов с ФП или трепетанием предсердий, продолжительность лечения составила 6 нед. Очень важно, что в этом исследовании исходы оценивались как минимум двумя независимыми экспертами, которые не были осведомлены о том, когда была проведена чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) – до начала лечения или после его завершения. Доля пациентов, у которых наблюдался полный лизис или уменьшение тромбов в размерах составила 60,4% (95%ДИ 0,46-0,74). За период лечения (6 нед) и последовавший за ним период наблюдения (30 дней) у включенных в исследование пациентов не было зарегистрировано ни одного случая больших кровотечений и тромбоэмболических осложнений. Авторы исследования делают заключение о том, что показатели эффективности Ксарелто® (ривароксабана) у пациентов с наличием тромбов в ЛП/УЛП сопоставимы с данными, полученными для антагонистов витамина К. Представленные результаты позволяют рассматривать ривароксабан как опцию для лечения пациентов с ФП и тромбами в ЛП/УЛП.

Данные крупномасштабного японского проспективного наблюдательного исследования XAPASS [2] подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана, которые впервые были доказаны в клинических исследованиях III фазы ROCKET AF и J-ROCKET AF [3,4]. В исследовании XAPASS частота любых кровотечений на фоне терапии Ксарелто® (ривароксабаном) была низкой и составила 4,84 на 100 пациенто-лет, при этом частота больших кровотечений была 1,02 на 100 пациенто-лет, а внутричерепных кровотечений составила 0,43 на 100 пациенто-лет. Частота комбинированной конечной точки, включающей инсульт, системную эмболию и инфаркт миокарда составила

1,35 на 100 пациенто-лет, тогда как частота инсульта составила 0,90 на 100 пациенто-лет [2].

Кроме того, были представлены данные анализа 57498 пациентов с неклапанной ФП из национальных регистров в Швеции [5]. В этом исследовании сравнивалась частота больших кровотечений при применении ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной ФП. Результаты показали отсутствие разницы в частоте больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном и варфарином (3,40 и 3,32 на 100 пациенто-лет, соответственно; ОР (отношение рисков) 0,89; 95%ДИ 0,73-1,10). В то же время частота внутричерепных кровоизлияний в группе ривароксабана была достоверно меньше по сравнению с варфарином (0,62 и 0,88 эпизода кровотечения на 100 пациенто-лет соответственно; ОР 0,63; 95%ДИ 0,40-0,99). Представленные результаты полностью согласуются с данными исследования ROCKET AF и подтверждают преимущество Ксарелто® (ривароксабана) по безопасности в сравнении с варфарином в реальной клинической практике.

Помимо этого на конгрессе ESC 2016 были представлены обновленные результаты исследования REVISIT-US, ретроспективного анализа страховых заявок, выполненного с использованием базы данных US MarketScan [6]. В этом исследовании оценивались эффективность и безопасность ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Результаты исследования REVISIT-US изначально были представлены на проходившем в этом году конгрессе Европейского общества нарушений сердечного ритма (ECAS), и показали, что в условиях реальной клинической практики ривароксабан по сравнению с варфарином характеризуется меньшей частотой ишемического инсульта (снижение относительного риска на 29%, $p > 0,05$) и статистически значимым снижением относительного риска частоты внутричерепных кровотечений (ВЧК) 47%. При анализе комбинированной конечной точки, сочетающей ВЧК и ишемический инсульт,

использование ривароксабана сопровождалось статистически значимым снижением относительного риска этого показателя на 39% по сравнению с варфарином [7]. По результатам проведенного дополнительного анализа REVISIT US ривароксабан оказался единственным из 3-х изучаемых в этом исследовании НОАК, терапия которым сопровождалась статистически значимым снижением риска комбинированной конечной точки ишемический инсульт+ВЧК [6].

«Исследования, проводимые в условиях реальной практики, имеют ключевое значение для оценки эффективности лекарственного препарата у обычных пациентов. Но нам важно соблюдать осторожность при интерпретации результатов, так как не все исследования реальной практики были организованы одинаковым способом», – говорит профессор Крейг Колеман, профессор отделения фармацевтической практики Коннектикутского университета, США. – «Вдохновляет, когда видишь, что результаты наблюдательных исследований разных типов продолжают подтверждать вы-

сокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксабана среди пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, наблюдаемых в условиях повседневной практики».

«Компания Байер продолжает инвестировать средства в проведение исследований реальной практики, которые предоставляют дополнительную информацию, выходящую за рамки рандомизированных клинических исследований. В действительности, программа клинических исследований по ривароксабану на пятьдесят процентов состоит из исследований в реальной клинической практике», – говорит д-р Майкл Девой, глава отдела по медицинским вопросам и фармакобезопасности фармацевтического подразделения Байер. «Так как ценность данных реальной практики по ривароксабану непрерывно возрастает, наиболее свежие данные реальной практики дополняют результаты рандомизированных клинических исследований и дают врачам уверенность при использовании ривароксабана в повседневной клинической практике».

Об исследовании X-TRA [1]

X-TRA – это первое международное многоцентровое исследование НОАК у пациентов с неклапанной ФП и тромбами в ЛП/УЛП. Целью этого исследования было оценить эффективность Ксарелто® (ривароксабана) 20 мг 1 р/д (15 мг 1 р/д у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) у пациентов с неклапанной ФП или трепетанием предсердий при наличии тромбов в ЛП/УЛП, идентифицированных с помощью ЧПЭхоКГ. В исследование X-TRA было включено 60 пациентов, 76,7% из которых до этого не получали антикоагулянтов, у остальных антикоагулянтная терапия расценивалась как неоптимальная. 76,6% пациентов имели постоянную или персистирующую форму ФП.

Об исследовании XAPASS [2]

XAPASS представляет собой проспективное наблюдательное исследование, реализуемое Байер по просьбе регуляторных органов Японии в качестве пострегистрационного исследования по оценке безопасности и эффективности ривароксабана в повседневной клинической практике. В исследование включали пациентов с неклапанной ФП, которым впервые была назначена терапия ривароксабаном в 1415 центрах в Японии.

О пострегистрационном исследовании безопасности, основанном на данных шведских национальных регистров [5]

Продолжающееся шведское пострегистрационное исследование безопасности с участием 57498 взрослых пациентов с неклапанной ФП (7273 в группе ривароксабана и 50225 в группе варфарина), в котором анализируют частоту больших кровотечений при применении ривароксабана и варфарина у пациентов, ранее не получавших пероральные антикоагулянты. Шведские национальные регистры (регистр назначений, регистр пациентов, регистр причин смерти и регистр LISA [лонгитудинальная интегрированная база данных медицинского страхования и исследований рынка труда]) используются для определения клинико-демографических характеристик пациентов с ФП и другими сопутствующими заболеваниями, которые получили по рецепту ривароксабан или варфарин в период с 3 октября 2012 г. по 31 декабря 2014 г.

Об исследовании REVISIT US [6,7].

Цель исследования REVISIT US – оценить в условиях реальной клинической практики эффективность и безопасность ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначена антикоагулянтная терапия. Конечной точкой исследования была комбинация ишемического инсульта и ВЧК. При идентификации этих исходов в медицинской документации для уменьшения вероятности систематической ошибки был использован валидизированный алгоритм, учитывающий только первичные (основные) диагнозы.

References / Литература

1. Lip GYH, Hammerstingl C, Marin F et al. Left Atrial Thrombus Resolution in Atrial Fibrillation or Flutter: Results of a Prospective Study with Rivaroxaban (X-TRA) and a Retrospective Observational Registry Providing Baseline Data (CLOT-AF). American Heart Journal, published online May 17th, 2016.
2. Ikeda T et al. XAPASS: Evidence of Safety and Effectiveness in Japanese Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation under Real-World Clinical Practice. Oral Presentation at ESC Congress 2016.
3. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients with Atrial Fibrillation - The J-ROCKET AF Study. Circulation 2012;76(9):2104-11.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation NEJM 2011;365:883-91.
5. Leif Friberg. Major Bleeding among Patients with Atrial Fibrillation treated with Rivaroxaban or Warfarin in Sweden. Poster Presentation at ESC Congress 2016.
6. Coleman C et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Poster Presentation at ESC Congress 2016.
7. Coleman CI et al. Real-world Evidence on Stroke prevention in patients with atrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2016 Г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич, А.Н. Воробьев, А.В. Загребельный, Н.Н. Никулина, К.Г. Переверзева, Е.А. Правкина, А.Д. Деев, Е.В. Кудряшов, Е.Н. Белова – Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным Регистра РЕКВАЗА) – 1, 4
- А.В. Захарова, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич – Сравнительное изучение эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного препарата орлистата у пациентов с ожирением в рамках регистра ПРОФИЛЬ – 1, 16
- М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко – Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа – 1, 21
- Е.И. Леонова, Г.Г. Шехян, В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, А.Д. Деев, И.В. Федорова – Кардиопульмональные факторы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких – 1, 26
- В.И. Петров, О.В. Шаталова, В.С. Горбатенко, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков – Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с венозными тромбозомболическими осложнениями: мета-анализ – 1, 31
- И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева, Е.В. Дудинская, М.В. Агальцов, А.С. Кругликова, Н.В. Браилова, В.С. Пыхтина, Е.В. Плохова, Н.В. Шарашкина, О.Ю. Исайкина, В.А. Выгодин, С.А. Бойцов – Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 – 2, 118
- С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев, В.А. Метельская, Г.В. Артамонова, О.А. Белова, А.Ю. Ефанов, Ю.В. Жернакова, А.О. Конради, Н.В. Кулакова, О.П. Ротарь, Г.В. Толпаров, И.А. Трубаева, А.А. Шабунова, С.А. Бойцов от имени участников исследования ЭССЕ-РФ – Ассоциация депрессии с С-реактивным белком (данные эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) – 2, 129
- Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, М.А. Ефремовцева – Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности – 2, 138
- Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян, В.А. Выгодин, А.Ю. Шураев, О.Н. Ткачева, А.С. Лишута – Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2) – 2, 147
- Н.Э. Закирова, З.А. Казиева, А.Н. Закирова – Особенности ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST – 2, 154
- Е.С. Мазур, Р.М. Рабинович, В.В. Мазур, Н.С. Кузнецова, Е.А. Кудряшова, С.В. Веселов – Результаты применения в реальной клинической практике нового отечественного тромболитического препарата – 2, 160
- И.С. Скопец, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко, О.Ю. Барышева, А.В. Малафеев, А.Н. Мальгин – Взаимосвязь биомаркеров воспаления с наличием традиционных факторов риска у пациентов, переносящих острый коронарный синдром – 2, 166
- Е.И. Бамбышева, К.В. Исаева, М.М. Махинова, Д.Т. Гуранда, В.Г. Белолипецкая – Сравнительная фармакокинетика и влияние на гемодинамику оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола у здоровых добровольцев – 2, 171
- И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева, Е.В. Дудинская, М.В. Агальцов, А.С. Кругликова, Н.В. Браилова, В.С. Пыхтина, Е.В. Плохова, Н.В. Шарашкина, О.Ю. Исайкина, В.А. Выгодин, С.А. Бойцов – Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 – 3, 244
- А.В. Крюков, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев, А.В. Рябова, Н.П. Денисенко, М.А. Лоскутников, О.И. Виноградов, М.А. Домашенко – Особенности фармакокинетики апиксабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта – 3, 253
- С.Ю. Марцевич, Н.А. Захарова, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный, А.В. Захарова, М.М. Лукьянов, А.Н. Воробьев, К.А. Мосейчук, А.Н. Козминский – Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний – 3, 260
- Ю.И. Гринштейн, А.А. Косинова, И.Ю. Гринштейн, А.В. Ковалев, В.Г. Суховольский, А.А. Савченко – Клинико-лабораторные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, в периоперационном периоде коронарного шунтирования: результаты открытого проспективного исследования – 3, 265
- В.Э. Олейников, Н.В. Бурко, Л.И. Саламова, К.А. Зиборева – Влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на артериальную ригидность у больных высокого сердечно-сосудистого риска – 3, 272
- Р.А. Гайфулин, А.Н. Сумин, О.Г. Архипов – Оценка диастолической функции правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в разных возрастных группах – 3, 277
- Т.Ю. Громыко, С.А. Сайганов – Прогнозирование рецидивов фибрилляции предсердий при различных способах восстановления синусового ритма – 3, 285
- Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, А.А. Грганеева – Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов – 3, 291
- Ф.И. Белялов, И.В. Самородская, С.В. Погодаева – Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске – 4, 366
- О.В. Гайсенко, А.С. Леонов – Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования – 4, 376
- Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко – Фильтрационная способность почек у больных подагрой – 4, 380
- Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Л.И. Малинова – 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 – 4, 385
- Е.В. Затонская, Г.В. Матюшин, Н.Г. Гоголашвили, Н.Я. Новгородцева – Связь аритмий со структурными изменениями сердца и нарушениями его функции по данным эхокардиографии у взрослого населения Запоярья – 4, 391
- Р.Р. Кушхова, А.Г. Автандилов – Морфометрические изменения левого желудочка и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией – 4, 396
- Ю.П. Скирденко, А.В. Шустов, В.В. Жеребилов, Н.А. Николаев – Приверженность к лечению как новый фактор выбора пероральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных фибрилляцией предсердий – 5, 494
- М.В. Климушина, Н.Г. Гуманова, А.Ю. Горшков, Н.Г. Гаврилова, В.А. Метельская, С.А. Бойцов – Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом – 5, 503
- И.Ю. Гринштейн, А.А. Савченко, Ю.И. Гринштейн, М.М. Петрова – Особенности состояния гемостаза и активность ферментов в тромбоцитах у пациентов с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме – 5, 509
- В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Р.Г. Гатаулин – Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий – 5, 517
- Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова, И.С. Чекнева, Ю.И. Найманн, М.В. Коженикова, Г.А. Шакарьянц, А.С. Лишута – Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии – 5, 522
- Е.З. Голухова, М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева – Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства – 5, 528
- О.В. Зимницкая, М.М. Петрова – Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью при применении комбинации препаратов олесартан/лерканидипин и зофеноприл/лерканидипин – 5, 536
- Т.А. Абдуллаев, Я.Р. Ахматов, Б.У. Марданов, Р.Ш. Бекбулатова – Функциональные показатели легких у больных дилатационной кардиомиопатией, осложненной легочной гипертензией – 5, 542
- С.А. Сметнев, А.И. Ершова, Р.С. Богданова, А.Н. Мешков, С.А. Бойцов – Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 гг – 6, 622

- Е.К. Шаварова, Л.А. Бабаева, С.С. Падарьян, Н.Н. Соселия, О.И. Лукина, А.С. Мильто – Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика – 6, 631
- А.Н. Сумин, Ю.А. Колмыкова, И.Н. Кухарева, М.В. Отт, Н.И. Водопьянова, А.А. Морквенас, О.А. Трубникова, А.В. Коваленко – Годовой прогноз у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: роль патологического лодыжечно-плечевого индекса – 6, 638
- С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, М.М. Лукьянов, А.Е. Митичкин, Р.В. Висков, Л.В. Стаховская, Н.А. Шамалов, Г.П. Арутюнов, И.В. Кокарева, Н.Э. Парсаданян, М.И. Чернышова, А.В. Загребельный, Н.А. Дмитриева, А.В. Акимова, Г.И. Никитина, О.В. Лерман, В.П. Воронина, Е.Н. Белова, Е.Н. Кудряшов, А.Д. Деев – Исследование «РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования) – 6, 645
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Д. Деев, от имени участников исследования «КВАЗАР» – Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР» – 6, 654
- И.А. Викторова, М.В. Лисняк, Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Небиеридзе – Некомплаентное поведение у тревожных пациентов с артериальной гипертензией: фокус на немедикаментозный способ лечения как средство повышения комплаентности – 6, 661
- В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская, А.И. Виноградов – Динамика показателей суточного ритма артериального давления под влиянием терапии амлодипином у больных артериальной гипертензией женщин с различным психоэмоциональным фоном – 6, 669

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Е.И. Тарловская, Т.И. Чудиновских – Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца – 1, 40
- Р.М. Линчак, А.М. Недбайкин, Е.В. Семенцова, И.А. Юсова, В.В. Струкова – Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области) – 1, 45
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.В. Суворов, А.В. Загребельный, М.Л. Гинзбург, А.Д. Деев от имени рабочей группы исследования ЛИС-2 – Основные факторы, влияющие на отдаленные исходы заболевания у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: результаты исследования ЛИС-2 – 1, 51
- Р.Р. Кушова, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева – Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии – 2, 176
- Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, А.В. Протопопов, А.В. Шульмин, С.А. Устюгов – Влияние гендерных различий на эффективность и безопасность реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (данные ретроспективного одноцентрового исследования – госпитальный период) – 3, 296
- С.А. Бойцов, П.К. Яблонский, М.Г. Гамбарян, О.А. Суховская, О.М. Драпкина – Реализация медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака в Российской Федерации – 4, 403
- Е.К. Бутина, Е.В. Бочкарева – Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований – 5, 558
- С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, Е.В. Платонова, В.М. Горбунов, С.В. Романчук, О.А. Назарова, О.А. Белова, Е.А. Кравцова, П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман, А.А. Миронова, П.В. Долотовская, А.В. Некрасов, Н.Г. Пучкова, М.А. Абрамова, Е.Н. Белова, В.Г. Кляшторный, А.Д. Деев – Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения – 6, 703
- Г.А. Муромцева, А.Д. Деев, В.В. Константинов, С.А. Шальнова, С.А. Бойцов – Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в российской федерации – 6, 711

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Н.Т. Ватулин, В.Б. Костогрыз, А.И. Костогрыз, О.И. Столика – Клинический случай тромболитической терапии повторного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больного с длительным анамнезом ишемической болезни сердца – 3, 302
- Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, А.Е. Соловьева, И.А. Мерай – Органопротективные эффекты серелаксина у пациента с тяжелой декомпенсацией сердечной недостаточности – 4, 414

- Л.Ю. Королева, И.В. Колесниченко, В.П. Носов, М.В. Злобин, Д.И. Абелевич – Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин – 5, 553
- О.М. Драпкина, Ю.С. Сибгатуллина – Резистентная артериальная гипертензия у пациентки с метаболическим синдромом – 6, 692
- Д.С. Чигидинова, Б.А. Руденко, А.С. Шаноян, Ф.Б. Шукуров – Стентирование «незащищенного» ствола левой коронарной артерии при проксимальной хронической окклюзии правой коронарной артерии – 6, 698

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

- О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева – Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска – 4, 424
- Н.М. Никитина, Т.А. Романова, И.А. Афанасьев, М.А. Тяпкина, А.П. Ребров – Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? – 5, 547
- Ю.П. Зинченко, Е.И. Первичко, О.Д. Остроумова – Синдром выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте – 6, 675
- М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева – Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени – 6, 681
- В.Е. Куликов, Е.И. Емелина, О.Г. Казакова, К.В. Николаева, М.Э. Хапман, М.А. Тонеева – Возможные варианты изменений параметров центральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными уровнями цитокинов – 6, 685

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Л.Н. Малай, Л.В. Солохина, Ю.М. Бухонкина, К.Е. Пошатаев, Н.В. Гараева, А.Я. Лещкин – Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 1 – 1, 56
- Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками – 1, 63
- Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Систематический обзор и мета-анализ: подводные камни методов – 2, 180
- Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, А.В. Загребельный, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич – Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) – 3, 306
- С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов, Н.П. Кутишенко – Отчет о проведении круглого стола: «Регистры в кардиологии: основные правила проведения, современный опыт и результаты их создания в различных регионах Российской Федерации» – 3, 314
- Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный, А.Д. Деев, М.Л. Гинзбург, С.Ю. Марцевич – Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3 – 4, 430
- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств – 5, 567

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- О.М. Драпкина, А.Н. Кабурова – Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей – 1, 66
- Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин, В.С. Лыткина – Диастолическая функция левого желудочка при кардиомиопатиях с низкой фракцией выброса: роль скручивания при блокаде левой ножки пучка Гиса – 4, 435
- А.А. Петрухина, С.Н. Терещенко, И.В. Жиров – Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности – 5, 574
- Т.Э. Имаев, А.Е. Комлев, Р.С. Акчурин – Прогноз при транскатетерной имплантации аортального клапана – 6, 718

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Ф.И. Белялов – Острый коронарный синдром и нарушение функции почек – 1, 72
- Е.Л. Трисветова, С.В. Губкин – Медикаментозное лечение легочной гипертензии (по материалам 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension) – 1, 79
- Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов – Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин – 1, 87

- М.В. Шестакова, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, Т.Ю. Демидова, Х. Дрексель, М.Б. Анциферов, Н.А. Петунина, И.А. Черникова, В.Ю. Калашников, В.К. Протасов, Т.П. Бардымова, А.Ю. Бабенко, Л.А. Руяткина, В.В. Климонтов, В.В. Салухов, В.В. Фадеев, Ю.А. Карлов – Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME – 2, 186
- Д.А. Напалков, А.А. Соколова, А.В. Родионов – Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? – 2, 191
- Ю.П. Скирденко, А.В. Шустов, В.В. Жеребилов, Н.А. Николаев – Фибрилляция предсердий: современные проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики – 2, 196
- Л.В. Кремнева, С.Н. Суплютов, С.В. Шалаев – Оценка высокочувствительных тестов на тропонин в диагностике острого коронарного синдрома – 2, 204
- Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.В. Богомаз – Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии – 3, 317
- С.Н. Бельдиев – Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? – 3, 325
- А.В. Кусаева, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Н.В. Аксютин – Генетические предикторы фибрилляции предсердий – 3, 331
- С.Р. Гиляревский – Усовершенствованная тактика ведения больных с венозными тромбозами: роль применения ривароксана на разных этапах терапии – 3, 337
- С.Г. Канорский – Применение ривароксана в реальной клинической практике: результаты проспективного наблюдательного исследования XANTUS у больных с фибрилляцией предсердий – 4, 443
- О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболозова, С.А. Бойцов – Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты – 4, 450
- И.Э. Денека, А.А. Светанкова, А.В. Родионов – Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска – 4, 459
- Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская – Клиническое значение новых оральных антикоагулянтов в профилактике тромбозов и осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются – 4, 465
- О.М. Драпкина, М.В. Николаева – Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении – 5, 582
- Н.А. Новикова, А.Н. Волоченко – Использование дабигатрана этексилата при электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий – 5, 590
- И.С. Даабуль, А.А. Соколова, Д.А. Напалков – Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек – 5, 595
- С.Н. Стрелкова, К.В. Овсянников, Н.И. Уткина – Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы – 6, 725
- А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес, С.Ю. Ермолов, Т.В. Ермолова, С.Г. Манасян, С.В. Сердюков – Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине – 6, 733
- Б.У. Марданов, М.Н. Корнеева, Э.Б. Ахмедова – Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения – 6, 743
- АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**
- Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз – Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему – 1, 94
- С.Н. Бельдиев – Взаимодействие ривароксана с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом у пациентов с фибрилляцией предсердий: terra incognita – 1, 101
- Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз – Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых пациентов: фокус на восьмидесятилетних – 2, 210
- С.В. Моисеев – Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике – 2, 220
- О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель – Плейотропные эффекты витамина D – 2, 227

- А.Н. Бритов – Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца – 2, 234
- О. М. Драпкина, Е.И. Фомичева – Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 – новая мишень в изучении метаболических, воспалительных и опухолевых заболеваний – 3, 344
- Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз – Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста – 3, 351
- Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина, А.П. Переверзев, Н.А. Чухарева – Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты I и II класса по классификации Вогана-Вильямса – 4, 471
- Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина, А.П. Переверзев, Н.А. Чухарева – Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Вогана-Вильямса – 5, 603
- Е.А. Смирнова, С.С. Якушин – Применение эноксапарина при остром коронарном синдроме – 6, 749

ФОРУМЫ

- С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко – Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов в Риме: очевидное и доказанное – это не одно и то же – 5, 610

ЮБИЛЕИ

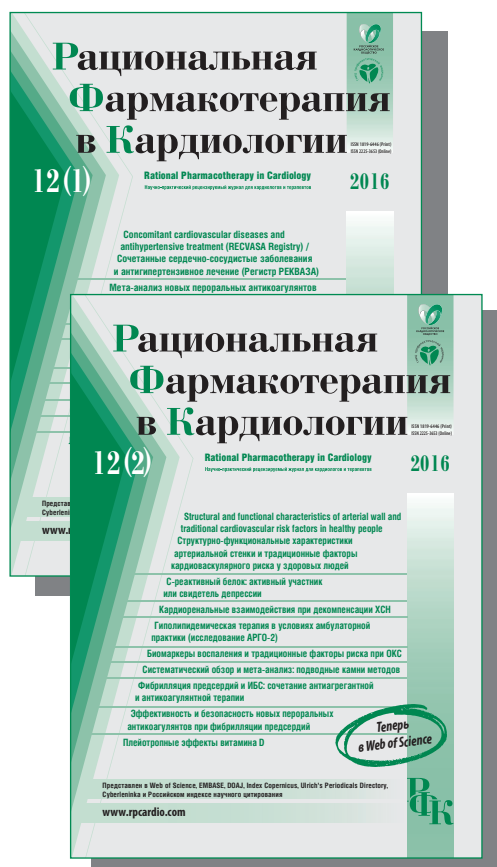
- Леониду Борисовичу Лазебнику 75 лет – 1, 106
- Служение сердцу. К 80-летию со дня рождения Владимира Абрамовича Шульмана – 3, 359
- К юбилею Алексея Петровича Голикова – 4, 479
- Поздравляем Аляру Нурмухаметовну Закирову! – 4, 481
- К юбилею Юрия Михайловича Позднякова – 4, 483
- К юбилею Владимира Леонидовича Дощичина – 5, 614
- Владимиру Семеновичу Задонченко 75 лет! – 6, 758
- К 85 – летию Александра Васильевича Туева – 6, 760

НЕКРОЛОГИ

- Памяти Виталия Андреевича Сулимова – 1, 111

ИНФОРМАЦИЯ

- М.И. Смирнова – Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2015 году – 1, 110
- Информационное письмо – VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа 25-26 октября 2016 г. – 4, 485
- Пресс-релиз компании Bayer – Новые данные реальной клинической практики вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Ксарелто® у пациентов с фибрилляцией предсердий – 4, 487
- Информационное письмо – II межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов, Ульяновск, 5-6 декабря 2016 г. – 5, 616
- Академики РАН и члены-корреспонденты РАН, избранные общим собранием членом РАН 27-28 октября 2016 г. по отделению физиологии и медицины – 6, 762
- Информационное письмо – Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 мая 2017 г., Москва – 6, 765
- Пресс-релиз компании Bayer – Новые данные обширной исследовательской программы и результаты исследований реальной клинической практики из разных стран вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ривароксана (Ксарелто® СПАФ) компании Bayer – 6, 766
- Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2016 г. – 6, 768
- Подписка на журнал – 1, 113; 2, 239; 3, 361; 4, 489; 5, 617; 6, 771



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.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО «Столичная Издательская Компания»
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО «Столичная Издательская Компания»
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2017 г

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на 2017 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

“Ф.И.О., адрес плательщика”

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций





Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- купирование приступов
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-Фарма

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

Занидип®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

Новый антагонист кальция III поколения



ру № ЛП 000705 от 28.09.2011

- Самая высокая степень безопасности в своем классе^{1,2}
- Эффективный контроль АД 24 часа^{3,4}
- Рекомендован пациентам с сопутствующими заболеваниями⁵



Безупречная эффективность Доказанная безопасность

1. Zanidip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. High Blood Press. 1999;8:92-101
3. Meredith PA. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(7):1043-1062

4. De Giorgio LA. et al. Curr Ther Res1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ. & Jarvis B. Drugs 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. AMS 2011 (среди препаратов Recordati)



www.rusfic.ru
RECORDATI