

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

13(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2017

**Oral Anticoagulants in Treatment of Patients with Atrial Fibrillation
Associated with Cardiovascular Diseases (RECVASA-CLINIC registry) /
Оральные антикоагулянты у больных с фибрилляцией предсердий
в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями
(регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА)**

**Комбинированная терапия в лечении пациентов высокого риска
(исследование СИНЕРГИЯ)**

Лечение острого коронарного синдрома у пожилых

Ивабрадин в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности

Дисфункция эндотелия и ее коррекция у женщин в ранней постменопаузе

**Больные с сочетанием сердечной недостаточности, артериальной
гипертензии и перенесенного инфаркта миокарда:
амбулаторный регистр РЕКВАЗА**

**Переносимость и приверженность к терапии у пациентов с ХОБЛ
и артериальной гипертензией (результаты исследования «ГРАНАТ-2»)**

**Возможности применения усиленной наружной контрпульсации
в клинической практике**

**Иерархия доказательств в медицине: выбор наиболее
эффективного и безопасного препарата**

**Антитромботическая терапия у пациентов пожилого
возраста с фибрилляцией предсердий**

Теперь в Scopus

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

www.rpcardio.com

РФК

Крупномасштабное многоцентровое российское исследование СИНЕРГИЯ

Цель: оценить эффективность и безопасность
комплексного применения периндоприла
и его комбинаций с розувастатином

> 24 000
пациентов

> 90
городов

98%
пациентов достигли цели терапии



СИЛА В СИНЕРГИИ

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2017; т.13, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2017; v.13, N 2

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

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» - 20168

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

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе
научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

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

Адрес редакции:

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

Editorial office address:

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

Отпечатано:

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



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Строминка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is supported by

NEICON (лаборатория Elrub) NEICON (Elrub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 апреля 2017 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2017

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2017

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва) Anichkov D. A. (Moscow)
Ахмеджанов Н. М. (Москва) Akhmedzhanov N. M. (Moscow)
Бурцев В. И. (Москва) Burtsev V. I. (Moscow)
Васюк Ю. А. (Москва) Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Гиляревский С. Р. (Москва) Gilyarevskiy S. R. (Moscow)
Горбунов В. М. (Москва) Gorbunov V.M. (Moscow)
Деев А. Д. (Москва) Deev A. D. (Moscow)
Дошчичин В. Л. (Москва) Doshchitsin V. L. (Moscow)
Задонченко В. С. (Москва) Zadionchenko V. S. (Moscow)
Калинина А. М. (Москва) Kalinina A. M. (Moscow)
Концевая А. В. (Москва) Kontsevaya A. V. (Moscow)
Кутишенко Н. П. (Москва) Kutishenko N. P. (Moscow)
Кухарчук В. В. (Москва) Kukharchuk V. V. (Moscow)
Лукьянов М. М. (Москва) Loukianov M. M. (Moscow)
Мартынов А. И. (Москва) Martynov A. I. (Moscow)
Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)
Небиеридзе Д. В. (Москва) Nebieridze D. V. (Moscow)
Подзолков В. И. (Москва) Podzolkov V. I. (Moscow)
Поздняков Ю. М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)
Савенков М. П. (Москва) Savenkov M. P. (Moscow)
Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)
Ткачева О. Н. (Москва) Tkacheva O. N. (Moscow)
Чазова И. Е. (Москва) Chazova I. Ye. (Moscow)
Шостак Н. А. (Москва) Shostak N. A. (Moscow)
Якусевич В. В. (Ярославль) Yakusevich V. V. (Yaroslavl)
Якушин С. С. (Рязань) Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамьян К. Г. (Ереван, Армения) Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)
Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)
Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия) Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)
Гоголиков А.П. (Москва, Россия) Golikov A. P. (Moscow, Russia)
ДеМария А. (Сан-Диего, США) DeMaria A. (San Diego, USA)
Довгалецкий П.Я. (Самара, Россия) Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)
Дзхусипов А. К. (Алматы, Казахстан) Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)
Закирова А.Н. (Уфа, Россия) Zakirova A. N. (Ufa, Russia)
Кенда М.Ф. (Любляна, Словения) Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)
Коваленко В.Н. (Киев, Украина) Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)
Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия) Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)
Латфуллин И.А. (Казань, Россия) Latfullin I. A. (Kazan, Russia)
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия) Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)
Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия) Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)
Никитин Ю.П. (Новосибирск, Россия) Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V. E. (Penza, Russia)
Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N. V. (Moscow)
Попович М. И. (Кишинев, Молдова) Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)
Пушка П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)
Стаченко С. (Эдмонтон, Канада) Stachenko S. (Edmonton, Canada)
Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия) Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)
Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzhvrisvili B. V. (Tbilisi, Georgia)
Шалаев С.В. (Тюмень, Россия) Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

Advisory Board

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА

Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А.,
Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзиков Ю.В., Бойцов С.А.146

Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь

Драпкина О.М., от имени исследователей СИНЕРГИЯ155

Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова

Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В.,
Мукушинова М.Д., Мурадова Л.Ш., Нестеров А.П., Удовиченко А.Е. 164

Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере специализированного амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование)

Фитилев С.Б., Шкрбнева И.И., Возжаев А.В., Димитрова Д.А. 171

Модели риска неблагоприятных исходов по результатам стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в сочетании с неинвазивным исследованием коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца

Загати́на А.В., Журавская Н.Т., Сайганов С.А.178

Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы

Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Школьник Л.Д.,
Варлан Г.В., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И.184

Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе

Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. 191

Объективные и субъективные факторы врачебного выбора лекарственного препарата

Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В. 197

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение

Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Сычев Д.А. 203

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА)

Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., Якушин С.С.,
Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Мясников Р.П., Переверзева К.Г.,
Правкина Е.А., Андреев Е.Ю., Белова Е.Н., Деев А.Д.,
Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.Н., Бойцов С.А. 207

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC

Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N.,
Kudryashov E.V., Uzkov J.V., Boytsov S.A. 146

Combination Therapy of High-Risk Patients in Real Clinical Practice. Results of SYNERGY Study. Part 1. Antihypertensive Branch

Drapkina O.M., on behalf of SYNERGY researchers 155

Treatment Characteristics of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients: Practice of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1

Gilyarov M.Yu., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V., Muksinova M.D.,
Muradova L.S., Nesterov A.P., Udovichenko A.E. 164

Secondary Prevention in Patients after Myocardial Infarction at Ambulatory Specialized Cardiology Institution (Pharmacoepidemiology Study)

Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Dimitrova D.A. 171

Models of Major Adverse Cardiac Event Risk Using Results of Exercise Stress Echocardiography with Noninvasive Coronary Artery Flow Assessment in Patients with Ischemic Heart Disease

Zagatina A.V., Zhuravskaya N.T., Sayganov S.A. 178

Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer

Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Shkolnik L.D.,
Varlan G.V., Gendlin G.E., Emelina E.I. 184

Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause

Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. 191

Objective and Subjective Factors of Medical Drug Choice

Babanskaya E.B., Menshikova L.V. 197

NOTES FROM PRACTICE

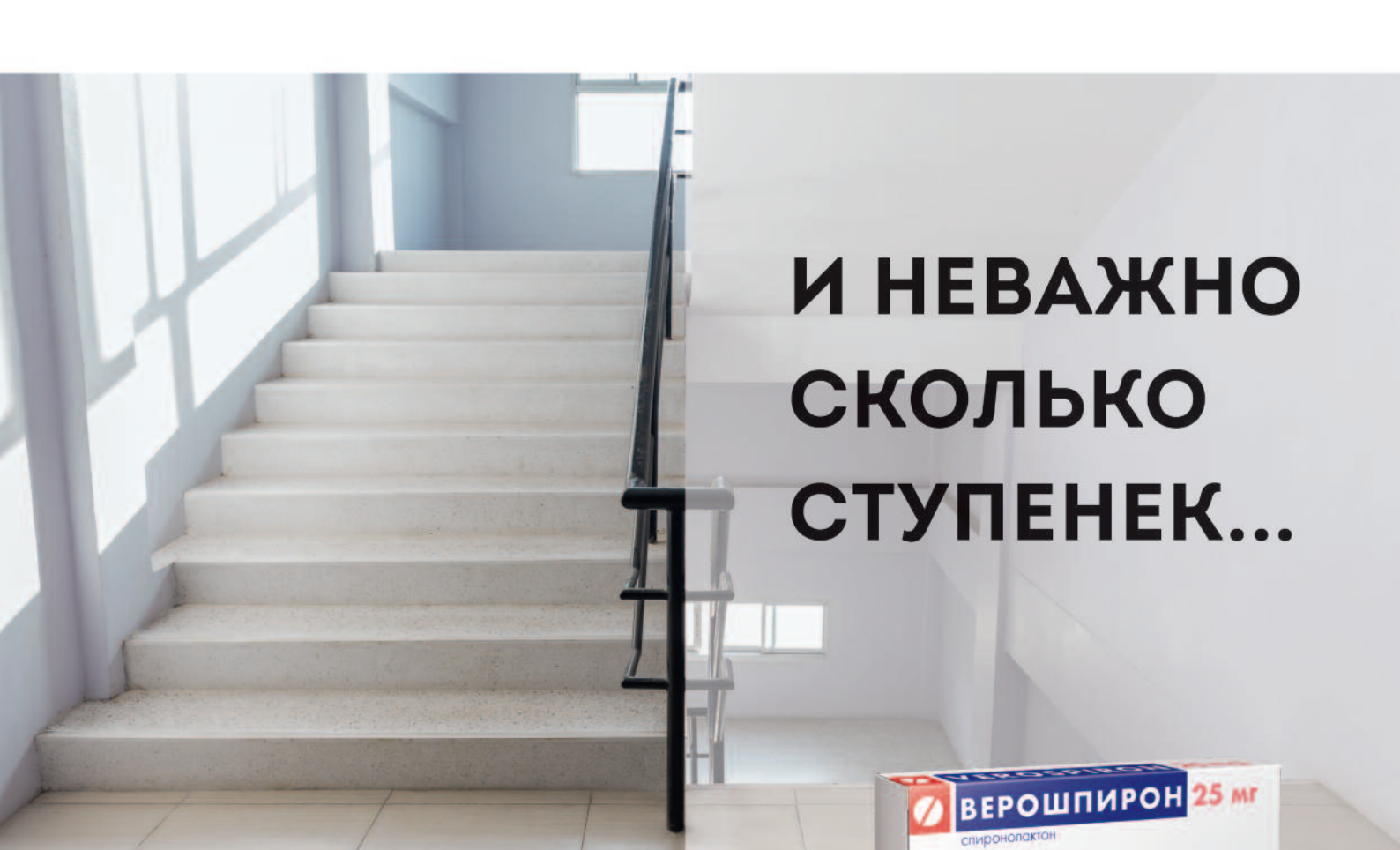
Falling of Senile Age Patient as an Adverse Event Associated with the Use of Medicines: Case Report

Ilina E.S., Bogova O.T., Gorbatenckova S.V., Sychev D.A.203

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Patients with Combination of Chronic Heart Failure, Hypertension and History of Myocardial Infarction: Clinical and Anamnestic Characteristics, Administration of ACE Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, β -Blockers and Adherence to the Drug Therapy (Data of Outpatient Registry RECVASA)

Loukianov M.M., Kozminsky A.N., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S.,
Vorobyev A.N., Zagrebelsky A.V., Myasnikov R.P., Pereverzeva K.G.,
Pravkina E.A., Andreenko E.Yu., Belova E.N., Deev A.D., Klyashorny V.G.,
Kudryashov E.V., Boytsov S.A.207



**И НЕВАЖНО
СКОЛЬКО
СТУПЕНЕК...**

 Верошпирон СПИРОНОЛАКТОН
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата



RGD/86368/RU

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН¹
- Улучшение прогноза ХСН¹
- Надежный контроль ЧСС¹
- Комбинированная терапия с β -адреноблокаторами¹



10 лет
в России

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиагинальное средство.

Показания к применению*. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность:** для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы*.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. **Стабильная стенокардия.** Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»). **С осторожностью*.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, следует соответствующим образом изменить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется соответствующим образом изменить дозу препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** **Противопоказано:** сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. **Нерекомендовано:** с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью:** умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации*.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*.** Препарат Кораксан® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие*.** Очень часто: изменения световосприятия (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неутонченной частоты: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка*.** Фармакологическое действие*. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиагинальную эффективность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердив»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

АО «Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



Пусть легкими будут годы!

- РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ¹
- СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹
- РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)¹



Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климактерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиола гемидриат, пересчете на эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг.

Показания к применению:

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.
- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Противопоказания: Беременность и период грудного вскармливания; кровотечения из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: эстрадиола гемидриат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания; кровотечения из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, демиелинизирующие заболевания, болезни печени, заболевания почек, заболевания щитовидной железы, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

¹ Archer DF, Schmitter TL, Schaeffers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227-235.
² Archer DF, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause. 2005 Nov-Dec; 12(6): 716-27.
³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension. 2006 Aug; 48(2): 246-53.
⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 21.07.2016.

⁵ Дополнительные преимущества препарата Анжелик®: отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2 – 4 мм рт.ст., диастолического – на 1 – 3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. ^{2,4}

антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, демиелинизирующие заболевания, болезни печени, заболевания почек, заболевания щитовидной железы, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

лежной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, демиелинизирующие заболевания, болезни печени, заболевания почек, заболевания щитовидной железы, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

¹ Archer DF, Schmitter TL, Schaeffers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227-235.
² Archer DF, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause. 2005 Nov-Dec; 12(6): 716-27.
³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension. 2006 Aug; 48(2): 246-53.
⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 21.07.2016.

⁵ Дополнительные преимущества препарата Анжелик®: отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2 – 4 мм рт.ст., диастолического – на 1 – 3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. ^{2,4}

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными ²⁻⁴

преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона

Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астения, полии шейной матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделение из влагалища.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинать новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N 16029/01. Актуальная версия инструкции от 21.07.2016

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы), болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата

Данная версия инструкции действует с 15.07.2016

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

Теперь в Scopus

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

www.rpcardio.com



РФК

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Факторы, влияющие на формирование синдрома выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте	
Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Остроумова О.Д.	213
Тезисы психосоматической медицины	
Белялов А.В.	221

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2»)	
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.Д., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Чесникова А.И., от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2»	229

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике	
Мамиева З.А., Лишута А.С., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Рыкова С.М.	238
Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике	
Никифоров В.С., Никищенко Ю.В.	248

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса	
Латфуллин И.А., Галиуллина Л.Ф., Мусабирова Г.С., Аганова О.В., Ким З.Ф., Аганов А.В., Клочков В.В.	256

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона	
Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А.	263
Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата	
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П.	270

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий	
Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В.	275

ИНФОРМАЦИЯ

Ривароксабан продемонстрировал преимущество в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в отношении профилактики рецидивов венозных тромбозомболических осложнений в исследовании EINSTEIN CHOICE	
Пресс-релиз компании Байер АГ	284
Подписка на журнал	285

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Factors Influencing the Formation of Burnout Syndrome in Patients with Workplace Hypertension	
Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I., Ostroumova O.D.	213
Theses of Psychosomatic Medicine	
Belyalov F.I.	221

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Study of the Parameters of Tolerability and Adherence to Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension on the Background of Treatment with Fixed Combination of Ramipril and Amlodipine (According to the Results of Observational Study "GRANAT-2")	
Martsevich S. Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V., Lerman O.V., Garganeeva A.A., Gomova T.A., Drozdetsky S.I., Chesnikova A.I., on behalf of the working group of the study "GRANAT-2"	229

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice	
Mamieva Z.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Yusupova A.O., Rykova S.M.	238
Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice	
Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V.	248

EXPERIMENTAL STUDIES

Statins and Their Interaction with Model Cell Membranes according to the Data of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	
Latfullin I.A., Galiullina L.F., Musabirova G.S., Aganova O.V., Kim Z.F., Aganov A.V., Klochkov V.V.	256

POINT OF VIEW

Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone	
Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A.	263
Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies	
Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P.	270

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation	
Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V.	275

INFORMATION

Rivaroxaban has Demonstrated an Advantage over Acetylsalicylic Acid in Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolic Events in the EINSTEIN CHOICE Study	
Press Release of Bayer AG	284
Subscription to the journal	285

Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC

Ekaterina V. Stepina^{1*}, Michail M. Loukianov¹, Marina A. Bichurina¹, Ekaterina N. Belova¹, Egor V. Kudryashov¹, Jury V. Uzkov², Sergey A. Boytsov¹

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

²LLC «SBS Contact». Kolpachnyj per. 6-5, pom. 2, Moscow, 101000 Russia

Aim. To estimate the rate of oral anticoagulants (OAC) prescription, continuity of anticoagulant therapy in hospital and ambulatory stages along with treatment adherence in patients with atrial fibrillation (AF) associated with hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) within the registry of cardiovascular diseases.

Material and methods. The study included 285 patients with AF combined with HT, IHD and CHF from the hospital registry RECVASA-CLINIC (n=3696). The rate of OAC prescription was evaluated in ambulatory and in-hospital stages according to medical records. Out-patient treatment was estimated via phone contact in 250 participants that represented 96.2% of all survived patients during follow-up of 24.1±5.9 months after discharge from hospital. Medical adherence was evaluated using Morisky-Green questionnaire.

Results. Mean age of patients was 73.9±10.0 years (male – 52.6), CHA₂DS₂-VAsC and HAS-BLED score were estimated as 5.14±1.50 and 1.59±0.79, respectively. Contraindications to OAC treatment were registered in 34 (11.9%) patients. In pre-hospital stage patients with paroxysmal AF received OAC more rarely comparing to those with permanent and persistent AF (31.8%, 51.7 and 55%, respectively; p<0.05). The rate of OAC administration in pre-hospital stage, on discharge and after 24.1±5.9 months follow-up period was 40.4%, 88.1% and 82%, respectively, whereas patients with previous stroke were prescribed OACs more frequently (in 49%, 92.5% and 83.7% of cases, respectively). Only 43% of study participants had good compliance to medical treatment (score of 4) according to Morisky-Green questionnaire.

Conclusion. OACs were under prescribed in pre-hospital stage and after 2 years of follow-up in patients with AF combined with HT, IHD and CHF comparing with in-hospital period (40.4% and 82% vs 88.1%). Medical compliance according to Morisky-Green questionnaire was not enough (43%) in high-risk patients after discharge from hospital.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation therapy, registry, treatment stages, compliance, comorbid cardiovascular diseases.

For citation: Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Uzkov J.V., Boytsov S.A. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):146-154 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154>

Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА

Екатерина Васильевна Степина^{1*}, Михаил Михайлович Лукьянов¹, Марина Арслановна Бичурина¹, Екатерина Николаевна Белова¹, Егор Викторович Кудряшов¹, Юрий Владимирович Юзков², Сергей Анатольевич Бойцов¹

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

²ООО «СБС Контакт». Россия 101000, Москва, Колпачный пер., 6, стр.5, пом. 2

Цель. Изучить частоту назначения оральных антикоагулянтов (ОАК), преемственность антикоагулянтной терапии на госпитальном и амбулаторно-поликлиническом этапах, а также приверженность к медикаментозному лечению у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В данное исследование включены 285 больных с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН из регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА (n=3696). Назначение ОАК на амбулаторном этапе до госпитализации и в стационаре, оценивали на основании данных медицинской документации. На амбулаторном этапе после госпитализации (через 24,1±5,9 мес) оценка лекарственной терапии осуществлялась посредством телефонного контакта с 250 пациентами (96,2% от числа выживших пациентов в течение периода наблюдения). Приверженность пациентов к терапии оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 73,9±10,0 лет (мужчины – 52,6%). Число баллов по шкалам CHA₂DS₂-VAsC и HAS-BLED – 5,14±1,50 и 1,59±0,79, соответственно. Противопоказания к назначению ОАК на момент включения в регистр имели 34 (11,9%) пациента. На догоспитальном этапе лечения пациентам с пароксизмальной формой ФП терапия ОАК назначалась реже, чем при постоянной и персистирующей ФП (31,8%, 51,7 и 55%, соответственно; p<0,05). Частота назначения ОАК на амбулаторном этапе до госпитализации, при выписке из стационара и через 24,1±5,9 мес наблюдения составила 40,4%, 88,1% и 82%, соответственно, в том числе, у пациентов с ранее перенесенным мозговым инсультом – 49%, 92,5% и 83,7%, соответственно. Только 43% из опрошенных пациентов с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН были привержены к медикаментозному лечению (4 балла) по опроснику Мориски-Грина.

Заключение. Пациентам с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН недостаточно часто назначались ОАК на амбулаторном этапе до госпитализации и через 2 года после выписки из стационара (40,4% и 82%), что было значимо реже, чем на госпитальном этапе лечения (88,1%). По результатам

использования опросника Мориски-Грина в постгоспитальном периоде наблюдения приверженность к медикаментозному лечению данной группы пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений была недостаточна (43%).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, регистр, этапы лечения, приверженность лечению, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзьков Ю.В., Бойцов С.А. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):146-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): estepina23@gmail.com

Received / Поступила: 20.01.2017

Accepted / Принята в печать: 27.01.2017

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias, which is diagnosed in approximately 3% of the adult population [1,2]. The prevalence of AF increases in the elderly, especially when combined with other cardiovascular diseases where hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) are leading [3].

The presence of AF is associated not only with decreased quality of life, but also with higher rate of thromboembolic events, including stroke [4-6]. In such cases risk stratification and decision on oral anticoagulants (OAC) administration depend on CHA₂DS₂-VASc score (this scale is used since 2010) [7]. Several large controlled clinical studies demonstrated high efficacy of OAC treatment that was reflected in national and international clinical guidelines [1,2,6]. At the same time OAC therapy in AF patients often doesn't meet the requirements of current clinical standards as represented in some observational trials [8-10]. According to CARDIOTENS study data comorbid cardiovascular disorders were registered in about 25% of AF patients (among them CHF – 33%, IHD – 12%, HT – 25%), while only 33% of study participants received OAC [11,12]. Outpatient registry RECVASA also demonstrated low rate of OAC prescription and inadequate compliance to treatment in all patients including those with combination of AF with HT, IHD and CHF [10].

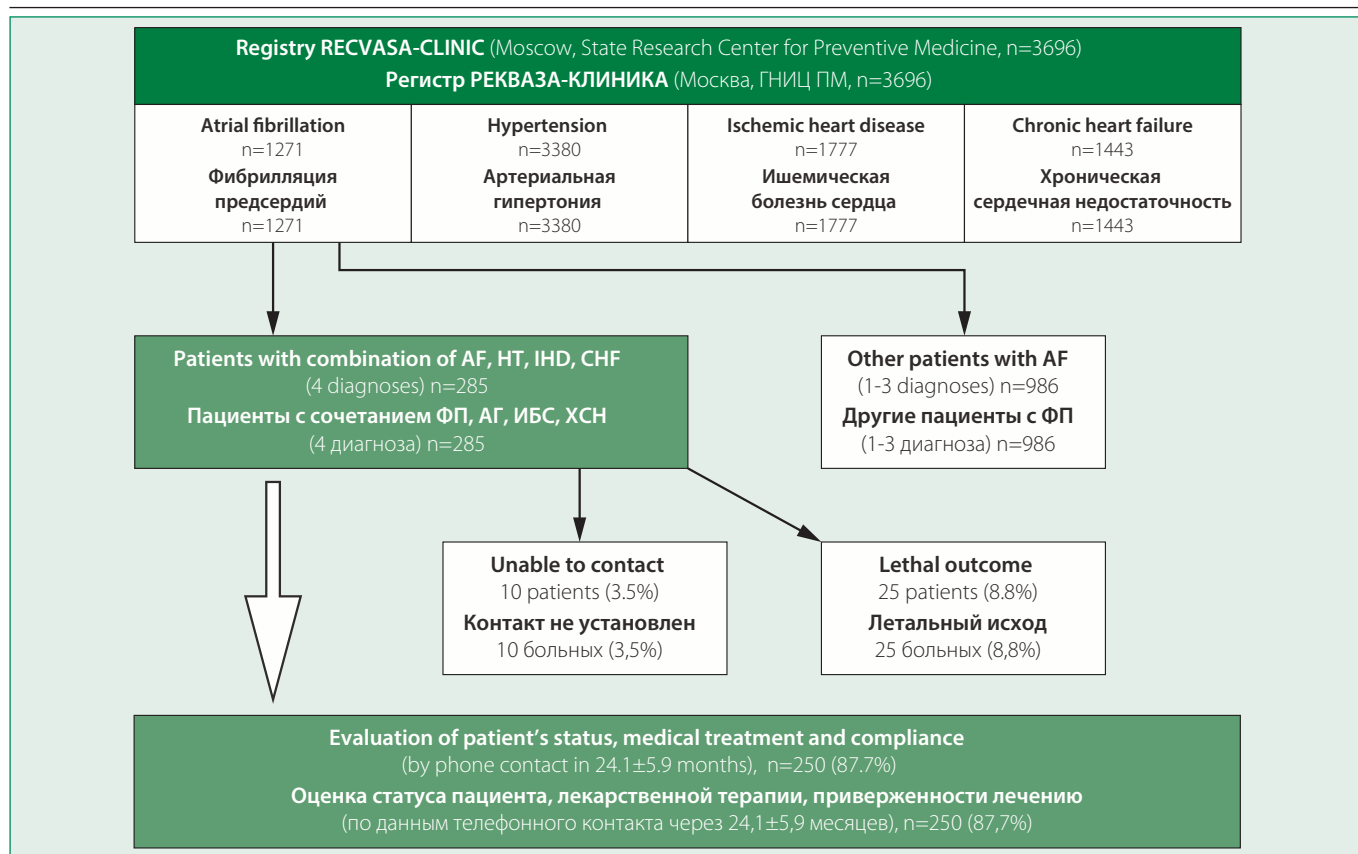
Therefore AF is often accompanied by other cardiovascular diseases, including HT, IHD and CHF. Such patients are characterized by higher risk of stroke and other thromboembolic events according to CHA₂DS₂-VASc score and absolutely require OAC administration. This category of patients is under-represented in controlled clinical trials and registries while the real clinical practice of OAC use is poorly studied in Russia. This indicates the relevance of the problem that was a reason for the study elaboration.

The aim of the study – to estimate the rate of OAC prescription, continuity of anticoagulant therapy in hos-

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, которое диагностируется приблизительно у 3% взрослого населения [1,2]. Распространенность ФП увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно при наличии сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний. Среди последних следует отметить артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [3].

Наличие ФП связано не только со снижением качества жизни, но и с увеличением частоты тромбоемболических осложнений (ТЭО), в том числе инсульта [4-6]. Стратификацию риска ТЭО и решение вопроса о назначении оральные антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП рекомендовано осуществлять в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc, предложенной в 2010 г. [7]. Высокая эффективность ОАК продемонстрирована в ряде крупных контролируемых клинических исследований, что нашло отражение в национальных и международных клинических рекомендациях [1,2,6]. В ряде зарубежных и отечественных исследований показано, что в значительном проценте случаев терапия ОАК по поводу ФП не соответствует современным клиническим рекомендациям [8-10]. По данным исследования CARDIOTENS у пациентов с ФП другие заболевания сердечно-сосудистой системы отмечались в 25% случаев (ХСН – 33%, ИБС – 12%, АГ – 25%), при этом только 33% больных получали ОАК [11,12]. В амбулаторном регистре РЕКВАЗА продемонстрирована низкая частота назначения данной группы препаратов и приверженности к терапии, в том числе у больных с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН [10].

Таким образом, ФП достаточно часто сочетается с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе АГ, ИБС и ХСН. У пациентов с ФП при сочетании с вышеперечисленными диагнозами выше риск мозгового инсульта (МИ), а также риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, что является абсолютным показанием к назначению ОАК. Данная категория больных в недостаточной степени представлена в контролируемых клинических исследованиях и регистрах. Кроме того, в РФ вопрос о применении ОАК в повседневной клинической практике изучен недостаточно. Все это свиде-



Picture 1. Study design

Рисунок 1. Схема исследования

pital and ambulatory stages along with treatment adherence in patients with AF associated with HT, IHD and CHF within the registry of cardiovascular diseases.

Material and methods

The study included AF patients with concomitant HT, IHD and CHF hospitalized in State Research Center for Preventive Medicine during the period from 01.04.2013 till 31.12.2014 as a part of the hospital registry of cardiovascular diseases RECVASA-CLINIC (n=3696).

Including criteria were the following: 1) combination of AF with HT, IHD and CHF diagnosed during in-hospital stay; 2) age over 18 years old; 3) residency of Moscow city or Moscow Region.

The diagnosis of AF was made in 1271 patients (34.4%), among them 285 patients (22.4%) met including criteria (Pict. 1). The data were collected through patient's charts analysis with subsequent registration in electronic database. Clinical and demographic characteristics including age, gender, type of atrial fibrillation, concomitant cardiovascular and other diseases, risk factors of the thromboembolic and hemorrhagic complications were considered. Based on the obtained data the risk of thromboembolic complications was estimated by CHA₂DS₂-VASc score, while the risk of

тельствует об актуальности рассматриваемой проблемы, что послужило поводом для организации исследования.

Цель исследования – изучить частоту назначения ОАК, преимущество антикоагулянтной терапии на госпитальном и амбулаторно-поликлиническом этапах, а также приверженность к медикаментозному лечению у пациентов с ФП в сочетании с АГ, ИБС, ХСН в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

Для включения пациентов в исследование использовалась база данных Регистра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА-КЛИНИКА; 3696 пациентов с диагнозами ФП, АГ, ИБС, ХСН и их сочетаниями, госпитализированных в ГНИЦ ПМ за период с 01.04.2013 по 31.12.2014 г.).

В исследовании применялись следующие критерии включения: 1) сочетание ФП, АГ, ИБС и ХСН в заключительном диагнозе истории болезни; 2) возраст 18 лет и старше; 3) постоянное проживание в Москве, либо в Московской области.

Диагноз «фибрилляция предсердий» в истории болезни был зафиксирован у 1271 пациента (34,4%), среди которых 285 больных (22,4%) соответствовали критериям включения (рис. 1).

Сбор информации о включенных в исследование пациентах осуществлялся посредством анализа историй болезни с последующей регистрацией в электронной базе дан-

hemorrhagic complications – by HAS-BLED score. Drug therapy (including OAC) at the outpatient stage and at discharge from the hospital was assessed based on medical records. Data on the out-patient pharmacotherapy after discharge from the hospital (an average of 24.1 ± 5.9 months) were obtained by phone contact in 250 participants. Medical adherence was evaluated using Morisky-Green questionnaire [13].

Statistical analysis included descriptive methods; quantitative data were presented as mean value $\pm$ standard deviation. The statistical significance was evaluated using Student's t test and non-parametric methods (χ -square test).

Results

Baseline characteristics of patients

Clinical and demographic characteristics of patients included into the study are represented in Table 1. Chronic kidney disease, obesity and diabetes were the most often concomitant conditions not related to inclusion criteria. All participants had high risk of thromboembolic complications according to CHA₂DS₂-VASC scale and required OAC treatment.

Oral anticoagulants prescription in all stages of treatment

The rate of OAC prescription in different treatment stages is represented in Pict. 2. Only 40.4% of patients received OAC before hospitalization while 44.2% were treated with antiaggregants. Therefore 15.4% of all patients with combination of AF with HT, IHD and CHF didn't receive antithrombotic treatment.

Учитывались клинико-демографические характеристики больных (возраст, пол, форма фибрилляции предсердий, другие сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, факторы риска ТЭО и геморрагических осложнений). На основании полученных данных проводился расчет риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASC и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. При анализе истории болезни выполнялась оценка медикаментозной терапии (в т.ч. ОАК) на амбулаторном этапе и на момент выписки из стационара. На амбулаторном этапе после выписки из стационара (в среднем через $24,1 \pm 5,9$ мес наблюдения) осуществлялся телефонный контакт с пациентами, в ходе которого повторно регистрировались данные о принимаемых лекарственных препаратах, а также оценивалась приверженность пациентов к терапии с помощью опросника Мориски-Грина [13].

Для статистического анализа использовались методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Значимость различий средних оценивались с использованием критерия Стьюдента, значимость различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия χ -квадрат.

Результаты

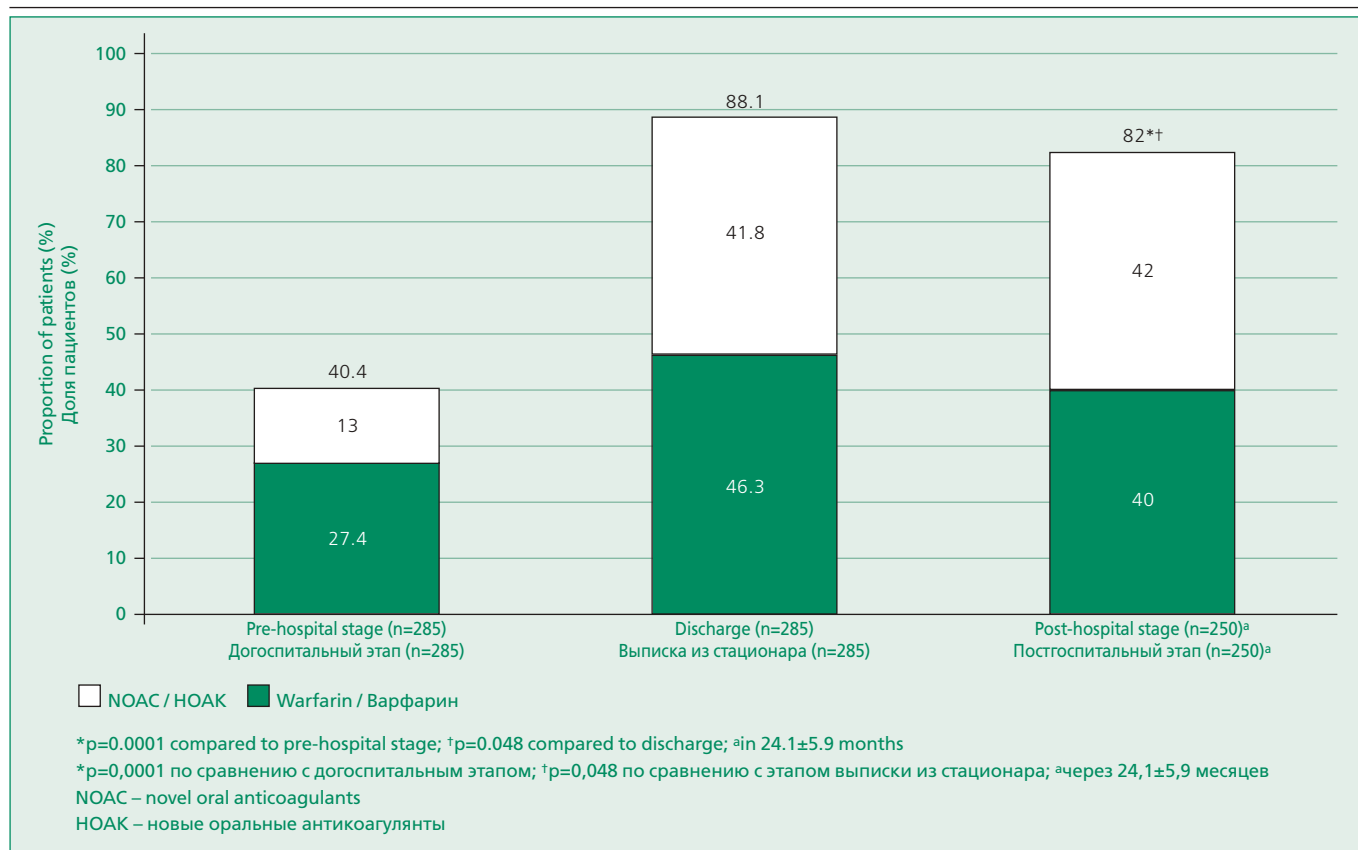
Исходные характеристики пациентов

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, не относящимися к критериям включения, являлись хроническая болезнь почек, ожирение и сахарный диабет. У пациентов отмечался высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASC. У всех включенных в исследование пациентов имелись показания к назначению ОАК.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=285)

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование (n=285)

Parameter / Параметр	Value / Значение
Demographic characteristics / Демографические характеристики	
Male / Мужчины, %	52.6
Mean age, years / Средний возраст, лет	73.9 ± 10.0
History of cardiovascular complications / Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе	
Stroke / Мозговой инсульт, %	21.7
Myocardial infarction / Инфаркт миокарда, %	58.9
Concomitant diseases / Сопутствующие заболевания	
Diabetes / Сахарный диабет, %	25.6
Obesity / Ожирение, %	33.3
Chronic kidney disease / Хроническая болезнь почек, %	38.9
GFR 30-60 ml/min/1.73m ² , % / СКФ 30-60 мл/мин/1,73м ² , %	42.4
GFR 0-29 ml/min/1.73m ² , % / СКФ 0-29 мл/мин/1,73м ² , %	4.5
Anemia / Анемия, %	6.7
Risk score scales / Шкалы оценки риска	
CHA ₂ DS ₂ -VASC, score / CHA ₂ DS ₂ -VASC, баллы	5.14 ± 1.50
HAS-BLED, score / HAS-BLED, баллы	1.59 ± 0.79
GFR – glomerular filtration rate / СКФ – скорость клубочковой фильтрации	



Picture 2. The rate of oral anticoagulants prescription in different stages of treatment

Рисунок 2. Частота назначения оральных антикоагулянтов на различных этапах оказания медицинской помощи

On discharge the number of patients on anticoagulation increased in 2.2 times (up to 88.1%) whereas 64 patients (22.5%) were first recommended warfarin and 72 (25.2%) received novel OAC (NOAC). The main reasons of noninitiation of oral anticoagulants during in-hospital period are represented in Table 2.

Out-patient treatment was estimated by phone contact in 250 participants that represented 96.2% of all survived patients during follow-up (an average of 24.1±5.9 months) after discharge from hospital whereas 10 (3.5%) participants were excluded from the study and 25 (8.8%) died. In two years 72.8% of patients continued OAC treatment that was started during hospitalization (36% received warfarin and 36.8% - NOAC). In out-patient stage after discharge from hospital replacement of one OAC with another was observed in 8% of patients: NOAC was recommended instead of warfarin (in 4%), and vice versa, warfarin instead of NOAC (also in 4%). OAC therapy was prescribed for the first time in 3 patients, NOAC in all cases. OAC treatment was not performed in 45 (18%) patients: 8% interrupted OAC after discharge from hospital and 10% of patients had never been recommended OAC therapy - both at discharge from hospital and at outpatient stage after hospitalization.

Назначение оральных антикоагулянтов на различных этапах лечения

Частота назначения оральных антикоагулянтов на различных этапах оказания медицинской помощи представлена на рис. 2. До поступления в стационар лишь 40,4% пациентов получали ОАК, и 44,2% – антиагрегантную терапию. В 15,4% случаев пациентам с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН антитромбоцитарная терапия не назначалась.

На момент выписки из стационара количество пациентов, получавших ОАК, увеличилось в 2,2 раза (до 88,1%). При этом 64 (22,5%) пациентам был впервые рекомендован прием варфарина, а 72 (25,2%) – новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Причины неназначения ОАК в условиях стационара отражены в табл. 2.

При последующем наблюдении в среднем через 24,1±5,9 мес после выписки из стационара контакт был установлен с 250 пациентами (96,2% от числа выживших), 10 человек (3,5%) выбыли из наблюдения, 25 (8,8%) умерли. Через два года наблюдения прием назначенных в стационаре ОАК продолжили 72,8% больных (36% – варфарина, 36,8% – НОАК). На амбулаторном этапе после госпитализации в 8% случаев осуществлялась замена варфарина на НОАК (4%) и НОАК – на варфарин (4%). Впервые была назначена терапия 3 пациентам, во всех случаях в виде НОАК. Терапия ОАК не проводилась у 45 (18%) больных (в 8% случаев отмена ОАК, назначенных при выписке, а в 10% случаев – отсутствие на-

Table 2. The main reasons of non-initiation of oral anticoagulants during in-hospital period

Таблица 2. Причины неназначения оральных антикоагулянтов в условиях стационара у пациентов, включенных в исследование

Reason Причина	Proportion of patients (%) Доля пациентов от общего числа (%)
Profuse bleeding not earlier than 14 days before discharge Массивные кровотечения, состоявшиеся не более чем за 14 дней до выписки из стационара	3.8
Patient refusal / Отказ пациента	3.8
Anemia associated with malignancy / Анемия на фоне злокачественных новообразований	1.8
Cognitive disorders / Когнитивные расстройства	1.4
Lack of indications (left arial appendage occluder implanaton, lone AF episode in acute phase of myocardial infarction) Отсутствие показаний (имплантация окклюдера в ушко левого предсердия, единственный пароксизм фибрилляции предсердий на фоне острого инфаркта миокарда)	1.1
All reasons / Все причины	11.9

talization. The rate of OAC administration according to clinical guidelines was significantly higher in hospital period compared to post-hospital ambulatory stage (88.1% vs 82%; $p=0.048$).

Oral anticoagulants prescription in patients with a history of stroke

Patients with prior stroke ($n=53$; mean age 75.0 ± 9.0 years) more often had chronic kidney disease comparing with those without cerebral accidents (39.6% vs 12.1%, respectively; $p=0.0001$) and presented increased thromboembolic and bleeding risk according to CHA₂DS₂-VASc (6.9 ± 1.0 vs 4.3 ± 1.2 ; $p<0.01$) and HAS-BLED score (2.4 ± 0.6 vs 1.4 ± 0.7 ; $p<0.01$), respectively.

Before hospitalization 49% of patients with AF, HT, IHD, CHF and stroke history received OAC (warfarin in 26.4% of cases and NOAC in 22.6%) compared to 37.9% ($p=0.14$) patients without history of stroke including warfarin in 26.3% of cases ($p=0.98$) and NOAC in 11.6% ($p=0.04$). Among patients with stroke history the proportion of those receiving OAC during hospitalization (92.5%) was 1.8-fold larger than in pre-hospital stage ($p=0.0001$). After 24.1 ± 5.9 months of post-hospital follow-up nearly 83.7% of patients with stroke history were taking OAC comparing with 80% of those without stroke, $p=0.89$. Despite stroke history 16.3% of patients did not receive OAC while 8.2% of them withdrew treatment due to medical advice.

Oral anticoagulants prescription in patients with different forms of atrial fibrillation

The rate of OAC prescription in patients with different forms of AF associated with HT, IHD and CHF in different stages of treatment is presented in Pict. 3. In pre-hospital stage patients with paroxysmal AF received OAC treatment more rarely than those with per-

значения ОАК как при выписке из стационара, так и на амбулаторном этапе после госпитализации). Частота назначения ОАК в соответствии с клиническими рекомендациями была в постгоспитальном периоде наблюдения значимо ниже, чем на момент выписки из стационара (82% против 88,1%; $p=0,048$).

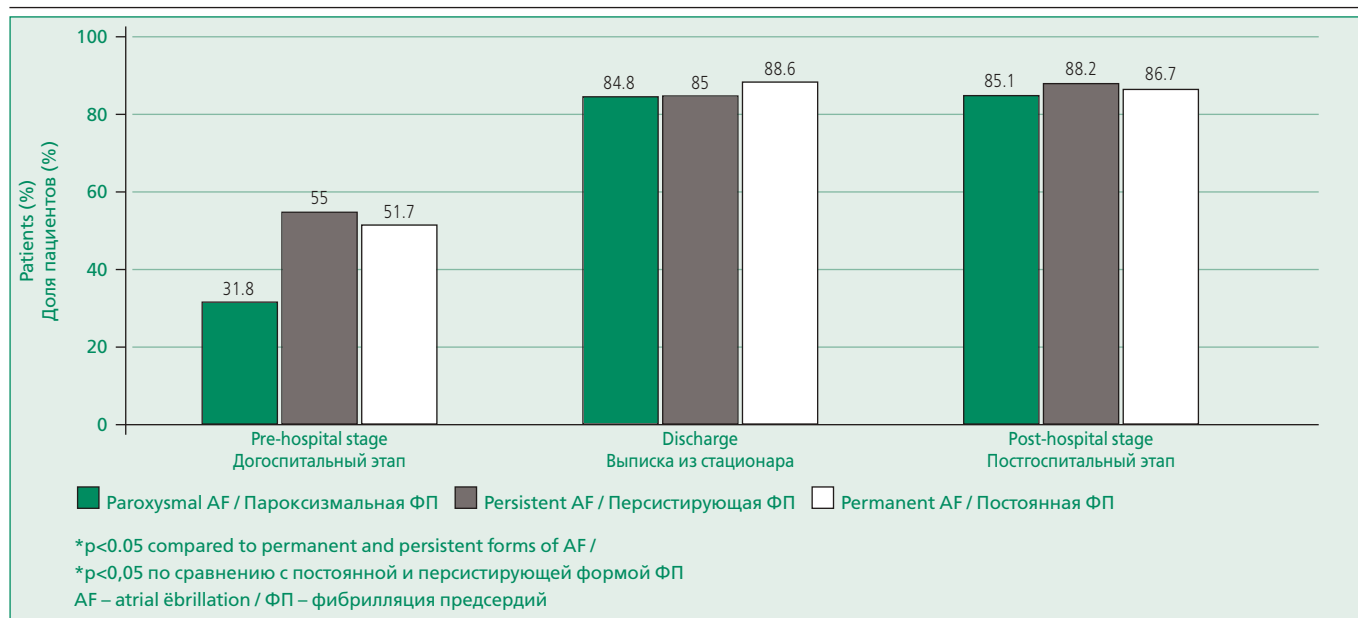
Назначение оральных антикоагулянтов пациентам с мозговым инсультом в анамнезе

У пациентов с ранее перенесенным МИ ($n=53$; средний возраст $75,0 \pm 9,0$ лет) по сравнению с больными без данного осложнения чаще встречалась хроническая болезнь почек (39,6% против 12,1%, соответственно; $p=0,0001$), был выше средний балл по шкалам CHA₂DS₂-VASc ($6,9 \pm 1,0$ против $4,3 \pm 1,2$; $p<0,01$) и HAS-BLED ($2,4 \pm 0,6$ против $1,4 \pm 0,7$; $p<0,01$).

До поступления в стационар пациенты с ФП, АГ, ИБС, ХСН и перенесенным МИ в 49% случаев получали ОАК (варфарин – 26,4%, НОАК – 22,6%), а при отсутствии МИ в анамнезе – в 37,9% случаев ($p=0,14$), в том числе варфарин – 26,3% ($p=0,98$) и НОАК – 11,6% ($p=0,04$). В данной подгруппе доля лиц, получавших ОАК в стационаре, была в 1,8 раз больше (92,5%) по сравнению с догоспитальным этапом ($p=0,0001$). Через $24,1 \pm 5,9$ мес наблюдения принимали ОАК 83,7% больных с МИ в анамнезе, а также 80,0% – без МИ в анамнезе, $p=0,89$. Не получали ОАК 16,3% больных с МИ в анамнезе, из них у 8,2% назначение препаратов данной группы было отменено.

Назначение оральных антикоагулянтов при различных формах фибрилляции предсердий

Назначение оральных антикоагулянтов у пациентов с различными формами ФП и сочетанием АГ, ИБС, ХСН на этапах оказания медицинской помощи представлено на рис. 3. На догоспитальном этапе лечения при пароксизмальной форме ФП терапия ОАК назначалась реже, чем при постоянной и персистирующей формах. В стационаре доля больных, получавших ОАК, увеличилась при всех формах ФП. Через два года наблюдения доля лиц с различными формами ФП, принимающих ОАК, существенно не изменилась (рис. 3).



Picture 3. The rate of oral anticoagulants prescription in patients with different forms of AF associated with HT, IHD and CHF in different stages of treatment

Рисунок 3. Назначение оральных антикоагулянтов у пациентов с различными формами ФП и сочетанием АГ, ИБС, ХСН на различных этапах оказания медицинской помощи

manent and persistent forms. During hospitalization OAC were administered more often regardless of AF form. The proportion of patients with different forms of AF receiving OAC was unchanged after 2 years of post-hospital follow up (Pict 3).

Medical adherence

In ambulatory post-hospital treatment stage 57% of patients with combination of AF with HT, IHD and CHF had low compliance (score of 0-3 according to Morisky-Green questionnaire). Among patients receiving OAC medical adherence was significantly higher than in patients without anticoagulants treatment (3.1 ± 1.12 vs 2.7 ± 1.08 , respectively; $p < 0.05$). Among patients with good compliance (score of 4) 84.3% took OAC in 24.1 ± 5.9 month after discharge from hospital.

Discussion

The results of the study showed that despite the high risk of thromboembolic events and positive effect of anticoagulant therapy on the prognosis, real out-patient practice of OAC treatment in patients with combination of AF with HT, IHD and CHF (including history of stroke) remains unsatisfactory. Our data confirm the results of domestic outpatient registries RECVASA [10] and Profile-II [14], where the proportion of patients who didn't receive OAC was 95.8% and 51%, respectively. Large international clinical trials with similar design demonstrated better compliance to guidelines regarding OAC treatment: the

Приверженность к медикаментозной терапии

На амбулаторном этапе после госпитализации 57% больных с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН имели низкую приверженность к терапии (0-3 балла по опроснику Мориски-Грина). Среди больных, принимающих ОАК, приверженность к терапии ССЗ была значимо выше, чем у пациентов без таковой ($3,1 \pm 1,12$ против $2,7 \pm 1,08$; $p < 0,05$). Среди приверженных к медикаментозной терапии (4 балла) через $24,1 \pm 5,9$ мес наблюдения ОАК принимали 84,3% пациентов.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на высокий риск развития ТЭО и доказанный положительный эффект антикоагулянтной терапии на прогноз, соблюдение принципов назначения ОАК на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН, в том числе и при наличии МИ в анамнезе не является удовлетворительным. Полученные данные подтверждают результаты отечественных амбулаторных регистров РЕКВАЗА [10] и Профиль-II [14], в которых доля пациентов, не получавших терапию ОАК, составила 95,8% и 51%, соответственно. В крупных зарубежных исследованиях с аналогичным дизайном продемонстрирована более высокая приверженность клиническим рекомендациям в плане назначения ОАК (по данным Европейского регистра PREFER in AF (Prevention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation) [15] неназначение ОАК в 15,6% случаев, американского регистра ORBIT-AF (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) – в 23% [16]).

Возможными причинами недостаточного качества лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе являются:

rate of non-prescription of OAC was 15.6% and 23% according to PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation) [15] and ORBIT-AF (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) [16] registries, respectively.

Treatment quality problems in ambulatory stage may have several reasons including bad doctor compliance to current clinical guidelines [17] and poor patient adherence to prescribed therapy. Summarized above questions may be solved with the help of educational programs for both physicians and patients with AF and concomitant pathology. Besides, special monitoring may play a crucial role for patients with combination of AF with HT, IHD and CHF. For example, the randomized clinical trial demonstrated that collaboration between cardiologists and staff nurses had significant benefits and contributed to reduction of cardiovascular mortality and rate of hospitalizations compared to out-patient follow-up by only one cardiologist [18]. It was also shown that management of AF patients should be performed in a similar way to one in those with diabetes, chronic heart failure and other chronic conditions [19].

Medical adherence is also important issue especially in patients with high cardiovascular risk. The most difficult is to provide adherence to the treatment with preventive medications, namely, with anticoagulants [20]. In our study only 43% of patients with AF associated with HT, IHD and CHF had good treatment compliance. Similar results were demonstrated in other trials where medical adherence in chronically ill patients was about 50% [21]. In this case, development and implementation of algorithms for regular compliance evaluation is crucial in everyday clinical practice. Regular follow-up which includes use of electronic monitoring systems may represent one of solutions [22]. Specialized studies are also required to validate the approaches to improve adherence among patients with chronic cardiovascular diseases.

Conclusion

According to RECVASA-CLINIC hospital registry data the OAC administration in AF combined with HT, IHD and CHF didn't meet current clinical guidelines especially in pre-hospital stage. Two years after discharge from the hospital OAC were prescribed more rarely compared to in-hospital period but 2 times more frequently than in ambulatory pre-hospital stage. Among patients with a high cardiovascular risk with a combination of AF, AH, IHD, CHF, the proportion of adherents to medical treatment was only 43%, and among those who did not take OAC, it was significantly lower (26.7%). Special interventions to increase pa-

1) отсутствие приверженности врачей современным клиническим рекомендациям [17]; 2) отсутствие приверженности пациентов к назначаемой терапии. Представленные выше проблемы могут быть решены за счет внедрения образовательных программ для врачей, посвященных ведению пациентов с ФП и сопутствующей патологией. Кроме того, большую роль может играть специализированное диспансерное наблюдение больных с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН. Так, рандомизированное клиническое исследование показало, что наблюдение пациентов с ФП кардиологом совместно с медицинской сестрой превосходит наблюдение одного врача поликлиники в отношении частоты сердечно-сосудистых госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности [18]. Результаты этого исследования указывают на то, что ведение пациентов с ФП должно проводиться по аналогии с другими больными хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет и сердечная недостаточность [19].

Не менее значимой является проблема приверженности к медикаментозной терапии, особенно у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Наиболее сложно обеспечить выполнение назначений врача при применении препаратов с целью профилактики, а именно – антикоагулянтов [20]. В нашем исследовании привержены к терапии были лишь 43% больных с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН. Аналогичные результаты продемонстрированы в ряде других исследований, по данным которых у больных с хроническими заболеваниями приверженность к терапии в среднем составляет 50% [21]. В данном случае важной задачей является разработка и внедрение алгоритмов регулярной оценки соблюдения пациентом рекомендаций врача в повседневной практике. К одному из путей решения данной проблемы можно отнести диспансерное наблюдение, в том числе – с использованием электронных систем мониторинга [22]. Также необходимо проведение специализированных исследований для верификации подходов к повышению приверженности к медикаментозному лечению среди пациентов с хроническими ССЗ.

Заключение

По данным госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА у пациентов с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН назначение ОАК на амбулаторном этапе лечения, особенно до госпитализации, не соответствовало современным клиническим рекомендациям. В постгоспитальном периоде лечения через 2 года после выписки из стационара частота назначения ОАК была значимо ниже по сравнению с таковой на госпитальном этапе, хотя и оставалась вдвое выше, чем на догоспитальном этапе. У больных высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанием ФП, АГ, ИБС, ХСН доля приверженных к медикаментозному лечению составила лишь 43%, причём среди пациентов, не принимающих ОАК, она оказалась значимо ниже (26,7%). Повышение частоты назначения ОАК на амбулаторном этапе лечения (т.е. приверженности вра-

tient adherence as well as rate of OAC prescription in out-patient care clinics represent important resources for improvement of therapy quality in this category of patients.

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

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 06.01.2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, ACCX (2012). http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 06.01.2017]
2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europe. 2016;18(11):1609-78.
3. Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4:e001486.
4. Krahn A.D., Manfreda J., Tate R.B., et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med. 1995;98:476-84.
5. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L., et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Euro Heart J. 2013;34:1061-7.
6. AHA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. Stroke. 2014;45:3754-832.
7. Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137:263-72.
8. Waldo A.L., Becker R.C., Tapson V.F., Colgan K.J. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1729-36.
9. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. Ration Pharmacother Cardiol. 2015;11(1): 116-23. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):116-23].
10. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases RECVASA). Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4): 366-77].

About the Authors:

Ekaterina V. Stepina – MD, Fellow, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine
Michail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine
Marina A. Bichurina – MD, Cardiologist-Resuscitator, 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
Jury V. Uzkov – Software Engineer, LLC «SBS Contact»
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

чей поликлиник клиническим рекомендациям), а также приверженности пациентов медикаментозному лечению – принципиально важные резервы повышения качества лечения данной категории больных.

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

11. GarcTa-AcuLa J.M., Gonz3lez-Juanatey J.R., AlegreTa Ezquerria E., et al. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. Rev Esp Cardiol. 2002;55(9):943-52.
12. RodTguez-MaLlero M., Bertomeu-Gonz3lez V., Cordero A., et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. Rev Port Cardiol. 2013;32(2): 103-9.
13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.
14. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of PRO-FILE registry. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2014;2:35-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардьян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;2:35-9].
15. De Caterina R., Renda G., Sangiulio R., et al. Management of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation in Italy: baseline data from the PREFER in AF European Registry. G Ital Cardiol (Rome). 2014;2: 99-109.
16. Piccini J.P., Fraulo E.S., Ansell J.E., et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. Am Heart J. 2011;4:606-12.
17. Linchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykin A.M., et al. What do doctors think and know about antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Kardiologiya. 2014;10:32-8. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компанец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? Кардиология. 2014;10:32-8].
18. Hendriks J.M., de Wit R., Crijns H.J.G.M., et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012;33:2692-9.
19. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129:837-47.
20. Moiseev S.V. Anticoagulation therapy adherence: issues and solutions. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2014;23(4):23-8. (In Russ.) [Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. Клиническая Фармакология и Терапия. 2014;23(4):23-8].
21. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. Curr Med Res Opin. 2012;28(5):669-80.
22. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., et al. Medication adherence: a call for action. Am Heart Journal. 2011;162(3):412-24.

Сведения об авторах:

Степина Екатерина Васильевна – аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Лукиянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Бичурина Марина Арслановна – врач кардиолог-реаниматолог ГНИЦПМ
Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биostatистики ГНИЦПМ
Кудряшов Егор Николаевич – программист лаборатории биostatистики ГНИЦПМ
Юзьков Юрий Владимирович – инженер-программист ООО «СБС Контакт»
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦПМ

Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь

Оксана Михайловна Драпкина*, от имени исследователей СИНЕРГИЯ

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

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения комбинированной антигипертензивной терапии периндоприлом (в виде монопрепарата либо в виде фиксированной комбинации с амлодипином или индапамидом) совместно с гиполипидемической терапией розувастатином, а также оценить удовлетворенность эффективностью и безопасностью данных комбинаций со стороны лечащих врачей.

Материал и методы. В многоцентровое наблюдательное исследование включено 24 008 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией. Исследователи были свободны в выборе группы препаратов и схемы назначения. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; диагностированная АГ; комбинированная терапия, включающая один из трех препаратов периндоприла (монопрепарат или фиксированная комбинация с индапамидом или амлодипином) в сочетании с розувастатином. Общая продолжительность исследования составила 8 мес (2 визита). На каждом визите всем пациентам проводились офисное измерение артериального давления (АД), пальпаторное измерение частоты пульса и частоты сердечных сокращений, электрокардиограмма, оценка липидного спектра, сывороточных концентраций электролитов, креатинина, мочевой кислоты, активности печеночных трансаминаз.

Результаты. В исследование включено 10 330 мужчин (43%) и 13 678 женщин (57%). Средний возраст пациентов составил $61,83 \pm 11,20$ лет. У 9 792 (41%) пациентов имела ишемическая болезнь сердца, у 12% – инфаркт миокарда в анамнезе, у 6% – острое нарушение мозгового кровообращения, у 2 428 (10%) – фибрилляция предсердий, у 15 449 (64%) – хроническая сердечная недостаточность, у 6 037 (25%) – сахарный диабет. Не получали ранее антигипертензивную терапию 2 504 пациента. У пациентов, получающих препараты периндоприла (монопрепарат, фиксированные комбинации с индапамидом или амлодипином), отмечалось значимое снижение систолического и диастолического АД, ЧСС к визиту 2. При терапии периндоприлом целевых цифр систолического АД достигло около 95% пациентов, фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид – 91%, периндоприл/амлодипин – 89% пациентов. Врачи отметили высокую удовлетворенность проводимой терапией. При оценке безопасности средний балл для монотерапии периндоприлом составил 9,64, для фиксированной комбинации периндоприл/индапамид – 9,61, для фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин – 9,64.

Заключение. В данной статье рассмотрены некоторые аспекты эффективности и безопасности антигипертензивной терапии в рамках исследования СИНЕРГИЯ. Использование комбинированной терапии ассоциируется с высокой эффективностью, большей приверженностью пациентов к лечению и меньшей частотой прекращения приема препаратов. Все эти положения были подтверждены в исследовании СИНЕРГИЯ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприл, фиксированная комбинация, индапамид, амлодипин, розувастатин, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Драпкина О.М., от имени исследователей СИНЕРГИЯ. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(2):155-163. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-155-163>

Combination Therapy of High-Risk Patients in Real Clinical Practice. Results of SYNERGY Study. Part 1. Antihypertensive Branch

Oksana M. Drapkina*, on behalf of SYNERGY researchers

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

Aim. To study the efficacy and safety of the use of combined antihypertensive therapy with perindopril (as monotherapy or as a fixed combination with amlodipine or indapamide) together with lipid-lowering therapy with rosuvastatin, and to assess the level of satisfaction of doctors with the efficacy and safety of these combinations.

Material and methods. 24 008 patients with arterial hypertension (HT) and dyslipidemia were included into the multicentre observational study. Researchers were free to choose a group of drugs and a prescription schedule. Inclusion criteria: age ≥ 18 years; the confirmed HT; combined therapy, including perindopril (monotherapy or fixed combination with indapamide or amlodipine) and rosuvastatin. The total duration of the study was 8 months (2 visits). At each visit, all patients underwent an office blood pressure (BP) and heart rate (HR) measurement, electrocardiogram registration, and assessment of lipids, electrolytes, creatinine, uric acid blood concentrations, and hepatic transaminase activity.

Results. 10 330 men (43%) and 13 678 women (57%) were included into the study. The mean age of the patients was 61.83 ± 11.20 years. Ischemic heart disease was found in 9 792 (41%) patients, the history of myocardial infarction – in 12%, the history of stroke – in 6%, atrial fibrillation – in 2 428 (10%), chronic heart failure – in 15 449 (64%), diabetes mellitus – in 6 037 (25%) patients. Previous antihypertensive therapy was not available in 2 504 patients. A significant decrease in systolic and diastolic BP, HR was detected at visit 2 in patients using perindopril containing drugs (monodrug, fixed combinations with indapamide or amlodipine). Target systolic BP levels were achieved in 95% of patients with perindopril monotherapy, in 91% – with a fixed combination of perindopril/indapamide, and in 88.6% – with perindopril/amlodipine. Doctors noted high satisfaction with the therapy. According to safety assessment the average score for perindopril monotherapy was 9.64, for a fixed combination of perindopril/indapamide – 9.61, for a fixed combination of perindopril/amlodipine – 9.64.

Conclusion. Some aspects of the efficacy and safety of antihypertensive therapy in the SYNERGY study are discussed in this article. The use of combination therapy is associated with high efficacy, greater patient adherence to treatment and a lower incidence of discontinuation. All these provisions were confirmed in the SYNERGY study.

Keywords: hypertension, perindopril, fixed combination, indapamide, amlodipine, rosuvastatin, efficacy, safety.

For citation: Drapkina O.M., on behalf of SYNERGY researchers. Combination Therapy of High-Risk Patients in Real Clinical Practice. Results of SYNERGY Study. Part 1. Antihypertensive Branch. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):155-163. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-155-163

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

Received / Поступила: 23.10.2016

Accepted / Принята в печать: 25.10.2016

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз являются наиболее важными факторами риска развития осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях, что требует адекватного терапевтического вмешательства для первичной и вторичной профилактики [1].

О взаимосвязи атеросклероза и АГ еще в 1965 г. выдающийся отечественный кардиолог, основатель научной школы А.Л. Мясников в работе «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» писал: «При общей оценке проблемы взаимоотношения гипертонической болезни и атеросклероза можно сформулировать две точки зрения. Согласно одной из них, гипертоническая болезнь и атеросклероз являются двумя совершенно разными нозологическими единицами: одна (гипертония) – болезнь нервная, другая (атеросклероз) – преимущественно метаболическая; одна – чисто функциональная (усиление тонуса сосудов), другая – органическая (липоидоз, бляшки). Частое сочетание этих двух различных заболеваний обусловлено некоторыми общими для обеих форм этиологическими и патогенетическими факторами. Оба заболевания взаимно влияют друг на друга. Практически мы встречаемся и с чистыми случаями обоих заболеваний, и со случаями комбинированными, с преобладанием то одного, то другого заболевания. Словом, это две разные, но взаимовлияющие болезни. Другая точка зрения на взаимоотношения гипертонической болезни и атеросклероза может быть сформулирована так: существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинко-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях – клинко-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем, и другим болезненным процессом одновременно». Действительно, сочетание АГ и атеросклероза – наиболее распространенная коморбидность [2].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины – можно назвать своеобразной визитной карточкой кардиолога. Современному врачу при выборе липидснижающей терапии следует ориентироваться не

только на достижение целевого уровня липидов, но и на возможность улучшения других показателей, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известны такие эффекты статинов, как улучшение эндотелиальной функции, снижение провоспалительных маркеров, уменьшение тромбообразования. Доказано, что на фоне одного из статинов – розувастатина – уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме (атеросклеротической бляшке, АБ), может происходить укрепление покрышки фиброзной АБ за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует АБ и разрушает коллаген фиброзной капсулы [1].

Результаты проведенных в течение двух последних десятилетий многоцентровых, клинических исследований (КИ) с участием 170 тыс. пациентов продемонстрировали эффективность статинов в отношении уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. Статины хорошо зарекомендовали себя в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза, в т.ч. инсульта [3].

В современных российских и европейских рекомендациях по лечению АГ указано, что у большинства гипертоников необходимо применение более одного антигипертензивного препарата [4].

По данным исследований только 20-35% пациентов достигают целевых цифр АД, и лишь небольшая их часть приходит к этим значениям, используя монотерапию. Практика показывает, что большинство больных нуждаются в использовании двух и более антигипертензивных препаратов для адекватного контроля показателей АД [5]. Многофакторный генез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать его цифры, если избирательно воздействовать на один механизм. Более того, влияние на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность его снижения, даже если воздействие было направлено на доминирующее патофизиологическое звено. Как следствие

этого – ограниченная способность снижать АД наблюдается для всех классов антигипертензивных препаратов [8, 9].

Назначение препаратов, одновременно влияющих на разные звенья патогенеза АГ, позволяет в итоге прийти к новым благоприятным эффектам, достижение которых становится возможным благодаря нижеописанным фактам. Во-первых, комбинированная терапия с использованием препаратов, имеющих различные точки приложения и дополняющих друг друга, создает аддитивный эффект, способствуя более выраженному антигипертензивному действию, чем каждый компонент терапии в отдельности. Во-вторых, уменьшается частота развития нежелательных реакций за счет их взаимной нейтрализации и меньших доз антигипертензивных препаратов. В-третьих, обеспечивается более эффективная органопroteкция и снижается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [9, 10]. В дополнение к этому использование комбинированной терапии ассоциируется с большей приверженностью пациентов к лечению и меньшей частотой прекращения приема препаратов [5]. Сочетание двух классов антигипертензивных препаратов для снижения АД продемонстрировало выраженный синергетический эффект, а данные значительного числа исследований доказывают эффективность использования комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в комбинации с антагонистами кальция (АК) или диуретиками в повышении контроля за АД [11–15].

25% пациентов с АГ могут достичь цели терапии при использовании трёхкомпонентной терапии [8]. По этой причине новый этап развития антигипертензивной терапии связан с появлением современных трехкомпонентных фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Для совершенствования контроля уровня АД в Европейских рекомендациях по лечению АГ экспертами было предложена комбинация блокатора РААС с АК и/или тиазидным диуретиком [5]. В частности, сочетание периндоприл+индапамид+амлодипин – одна из возможных тройных комбинаций, которая имеет значимый патофизиологический базис. Амлодипин и индапамид регулируют натрийурез и стимулируют активность ренина, в то время как периндоприл ингибирует эффекты РААС. На основании современных представлений о механизмах развития АГ одновременное медикаментозное воздействие на различные пути ее формирования позволяет восстановить нарушенный баланс между РААС и выделением натрия, контролируя АД и минимизируя побочные эффекты препаратов в составе комбинации [6].

Значимые исследования (ASCOT, ADVANCE, HYVET) продемонстрировали очевидное преимущество комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина не только в контроле уровня АД, но и 28% снижение

смертности в этой группе [12]. Соответствующие результаты были получены и по итогам обсервационного исследования PIANIST, в котором 12 064 пациентов с неадекватно контролируемым АД использовали тройную комбинацию. По итогам ее применения группа продемонстрировала значимые изменения показателей АД по сравнению с начальными характеристиками [13, 14].

Важно отметить, что основной целью современного медикаментозного лечения больных гипертонической болезнью является снижение риска кардиоваскулярных осложнений путем назначения патогенетически обоснованного лечения. Поэтому комплексная антигипертензивная терапия в комбинации со статином приводит к замедлению прогрессирования патологической структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы. При этом наглядно продемонстрировано, что такая терапия ассоциирована с улучшением прогноза, уменьшением гипертрофии левого желудочка и уменьшения толщины интимы-медиа [6].

Из всего вышеуказанного следует, что подавляющему числу пациентов для снижения сердечно-сосудистого риска необходимо комплексное лечение, а именно – назначение антигипертензивной терапии совместно с гиполипидемической терапией, что и стало предпосылками для планирования многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности применения комбинированной терапии препаратами Перинева® (периндоприл), Ко-Перинева® (фиксированная комбинация периндоприла/индапамида), Дальнева® (фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина) и Роксера® (розувастатин) у больных с артериальной гипертензией – СИНЕРГИЯ.

Цели исследования были следующие:

- Провести анализ эффективности применения комбинированной терапии периндоприлом (в виде монопрепарата либо в виде фиксированной комбинации с амлодипином или индапамидом) и розувастатином.
- Провести анализ безопасности применения антигипертензивной терапии периндоприлом (в виде монопрепарата либо в виде фиксированной комбинации с амлодипином или индапамидом), в том числе совместно с гиполипидемической терапией розувастатином.
- Оценить удовлетворенность эффективностью и безопасностью применения комбинированной терапии периндоприлом (в виде монопрепарата либо в виде фиксированной комбинации с амлодипином или индапамидом) и розувастатином со стороны лечащих врачей.

Материал и методы

Исследование было неинтервенционным, предоставляющее решение о назначении группы препаратов принималось независимо от решения о включении

пациента в исследование. Исследователи были свободны в выборе группы препаратов и схемы назначения (в пределах инструкции по медицинскому применению). Критериями включения в исследование выступали: возраст не менее 18 лет, диагностированная АГ; комбинированная терапия, включающая один из трех препаратов (Перинева®; Ко-Перинева®; Дальнева® в сочетании с препаратом Роксера®). Общая продолжительность исследования составила 8 мес.

В исследование было включено 24 008 взрослых пациентов, у которых диагностирована АГ и дислипидемия, и которым была назначена антигипертензивная и липидоснижающая терапия, включающая в себя препараты Перинева®, Ко-Перинева®, Дальнева® и препарат Роксера®.

В ходе исследования было запланировано 2 визита.

На визите № 1 проводился сбор анамнеза, включая информацию о предшествующей терапии, в том числе о получаемой в течение последнего месяца, о показателях объективного обследования и лабораторных методов исследования по данным медицинской документации за месяц до визита; проводился сбор данных о нежелательных явлениях; проводилось объективное обследование; лабораторные исследования, далее назначалась терапия.

На визите № 2 проводился сбор данных о предшествующей терапии; нежелательных явлениях, помимо этого объективное обследование; лабораторные исследования, после чего, при необходимости, проводилась коррекция терапии.

Методы исследования включали в себя измерение АД по методу Короткова на правой и левой руке; пальпаторное измерение частоты пульса на правой и левой руке; измерение частоты сердечных сокращений; аускультацию основных тонов сердца и акцента 2 тона над аортой; анализ электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях.

По данным лабораторных исследований оценивали липидный спектр, уровень электролитов, печеночных трансаминаз, уровень креатинина и мочево́й кислоты.

Критерии оценки эффективности

Первичный параметр эффективности, который определялся как доля пациентов, достигших целевого уровня АД и липидов (согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC от 2013 г., а также Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ от 2013 г.) после 2 мес применения комбинированной терапии вышеперечисленными препаратами.

Вторичными параметрами эффективности приняты:

- доля пациентов, достигших целевого уровня АД (≤ 140 и 90 мм рт.ст.) после 1 мес применения ком-

бинированной терапии вышеперечисленными препаратами.

- доля пациентов, достигших целевого уровня липидов после 1 мес применения комбинированной терапии вышеперечисленными препаратами.
- средний уровень снижения систолического АД для каждого режима терапии.
- средний уровень снижения диастолического АД для каждого режима терапии.

Характеристика пациентов

В исследование были включены 10 330 мужчин (43%) и 13 678 женщин (57%).

Средний возраст пациентов составил $61,83 \pm 11,20$ лет. Самый молодой пациент был в возрасте 19 лет, самый пожилой – в возрасте 90 лет.

Средний вес пациентов, включенных в исследование, составил $82,51 \pm 9,83$ кг (минимальный – 50 кг, максимальный – 120 кг). Средний рост пациентов составил $168,32 \pm 6,82$ см (минимальный – 140 см, максимальный – 210 см). Средний индекс массы тела пациентов составил $29,12 \pm 2,13$ кг/м², что говорит о том, что большинство пациентов были с избыточной массой тела.

Из всех пациентов, включенных в исследование, 17 453 (73%) не курили, 6 555 (27%) курили. У 12 647 пациентов (53%) в семейном анамнезе имело место указание на наличие сердечно-сосудистых заболеваний у матери в возрасте до 65 лет, отягощенная наследственность со стороны отца до 55 лет отмечалась у 9 864 пациентов (41%).

Распределение пациентов по стадиям АГ, степени повышения АД и стратификации сердечно-сосудистого риска представлено на рис. 1.

У большинства пациентов была 2 степень повышения артериального давления, реже всего выявлялась 1 степень.

Диагноз ишемической болезни сердца был установлен у 9 792 пациентов (41%), ишемической болезни сердца не было у 14 215 пациентов (59%). Среди пациентов со стабильной стенокардией 7% имели I функциональный класс (ФК), 69% – II ФК, 22% – III ФК и 1% – IV ФК. У 12% пациентов в анамнезе имелся инфаркт миокарда.

Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе было констатировано у 6%.

Диагноз фибрилляции предсердий был установлен у 2 428 пациентов (10%). Из них 1 066 больных (44%) имели пароксизмальную форму, 1 362 пациента (56%) – постоянную форму.

Хроническая сердечная недостаточность имела место у 15 449 пациентов (64%), при этом 1 ФК (NYHA) имели 30%, 2 ФК – 57%, 3 ФК – 12%, 4 ФК – 2%.

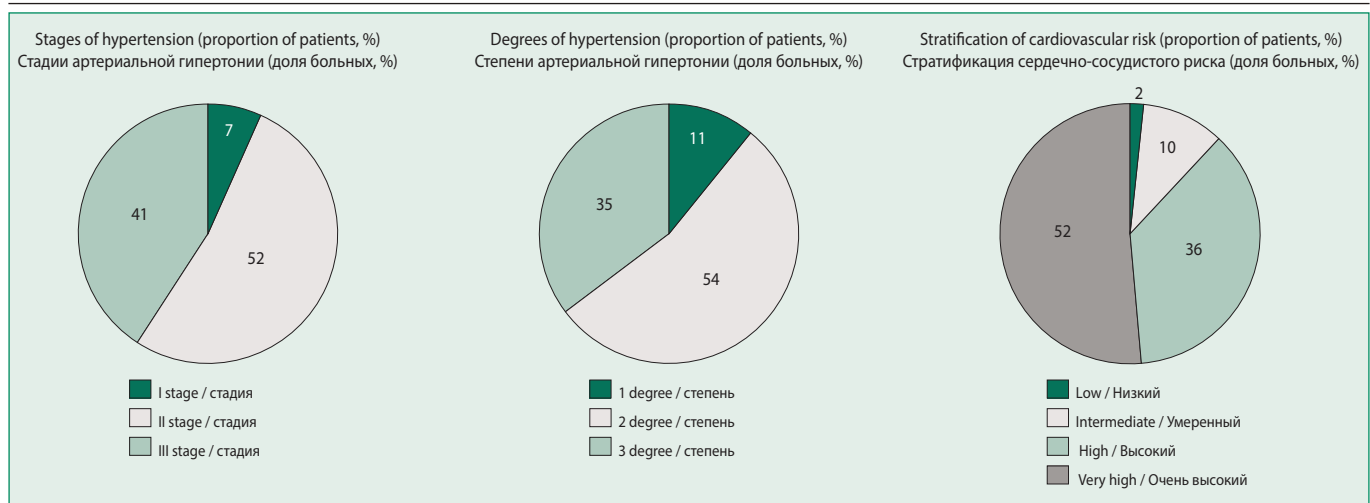


Figure 1. Characteristics of arterial hypertension in patients enrolled in the study

Рисунок 1. Характеристика артериальной гипертензии у включенных в исследование пациентов

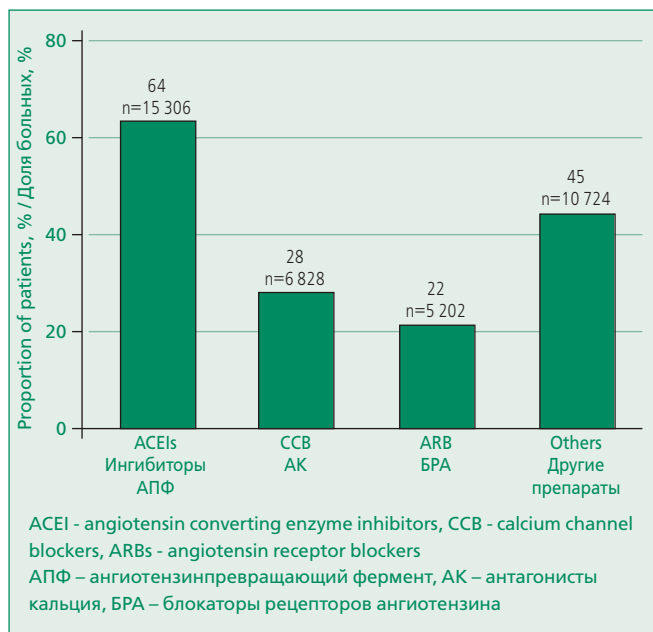


Figure 2. Antihypertensive therapy a month before enrolled in the study

Рисунок 2. Антигипертензивная терапия за мес до включения в исследование

В исследовании СИНЕРГИЯ диагноз сахарный диабет был установлен у 6 037 пациентов (25%). Из них 316 больных имели сахарный диабет 1 типа (1%) и 5 721 пациент (24%) – сахарный диабет 2 типа.

Частота применения антигипертензивных препаратов за 1 мес до включения в исследование, согласно первичной медицинской документации, отражена на рис. 2. Большинство пациентов ранее получали иАПФ. Не получали ранее антигипертензивную терапию 2 504 пациента.

При анализе динамики уровня систолического, диастолического АД и ЧСС у пациентов, получающих препараты Перинева®, Ко-Перинева® и Дальнева®, отмечалось статистически значимое снижение этих по-

казателей к визиту 2. Более подробно данная динамика отражена в табл. 1.

Доля пациентов, достигших целевых АД на разных антигипертензивных режимах – высокая, даже в группе с изначально высоким уровнем АД. Данные различия представлены в табл. 2.

Интересным аспектом данного исследования представлялась оценка удовлетворенности врачей эффективностью и безопасностью терапии. Оценка врачами эффективности проводимой терапии от 1 до 10 баллов на визитах представлена на рис. 3. Полученные результаты свидетельствуют о повышении удовлетворенности врачей проводимой терапией от визита 1 к визиту 2 (рис. 3).

При оценке безопасности проводимой терапии от 1 до 10 баллов на визите 2 врачи отметили, что средний балл для Перинева® составил 9,64, для Ко-Перинева® 9,61 бала, для Дальнева® 9,64 бала.

Высокие оценки удовлетворенности врачей эффективностью и безопасностью терапии обосновали рекомендации по выбору терапии после окончания исследования. Большинство пациентов продолжили терапию изучаемыми препаратами в различных дозах. Более подробно данная информация отражена в табл. 3.

Обсуждение

На основании полученных данных исследования можно представить среднестатистического пациента, включенного в исследование. Это женщина старше 61 года с избыточным весом и повышенным уровнем АД и холестерина. Пациентка не курит, наследственностьотягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям по материнской линии. При расчете сердечно-сосудистого риска набранное количество баллов соответствует очень высокому риску. Полученный «портрет» пациента совпадает с данными других популяционных исследований, проведенных в России.

Table 1. Changes in systolic and diastolic blood pressure, the heart rate in patients receiving antihypertensive drugs in the study

Таблица 1. Динамика САД, ДАД и ЧСС у пациентов, получающих изучаемые антигипертензивные препараты

Параметр	Перинева®			Ко-Перинева®			Дальнева®		
	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 0	Визит 1	Визит 2
САД, мм рт.ст.	150,8	137,3***	127,2+++	156,1	139,1***	130,2+++	160,6	141,4***	132,4+++
ДАД, мм рт.ст.	88,3	82,7***	78,0+++	91,6	83,9***	79,8+++	93,3	84,8***	80,5+++
ЧСС, мин ⁻¹	73,2	70,7***	68,5+++	74,5	71,1***	69,0+++	73,9	70,6***	68,6+++

***p<0,0001 по сравнению с Визитом 0 в данной подгруппе лечения; +++p<0,0001 по сравнению с Визитом 1 в данной подгруппе лечения
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 2. The proportion of patients achieving target levels of systolic and diastolic blood pressure at various modes of antihypertensive therapy

Таблица 2. Доля пациентов, достигших целевых уровней САД и ДАД при различных режимах антигипертензивной терапии

Параметр	Перинева®	Ко-Перинева®	Дальнева®
Целевой уровень САД, %	95	91	89
Целевой уровень ДАД, %	99	98	97

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Диагноз гипертонической болезни установлен у 20 856 пациентов (87%). Более 52% пациентов имели II стадию и 2 степень АГ. При стратификации сердечно-сосудистого риска большая часть пациентов (52%) имела очень высокий риск.

С АГ связаны порядка 14% инфарктов миокарда у мужчин и 30% – у женщин, 35% ишемических инсультов, 39% случаев хронической сердечной недостаточности у мужчин и 59% – у женщин, а также 56% случаев хронического поражения почек [9].

В нашем исследовании при анализе сопутствующих заболеваний получено, что 12% пациентов перенесли инфаркт миокарда, 6% – острое нарушение мозгового кровообращения. Ишемическая болезнь сердца вы-

явлена у 41% пациентов, хроническая сердечная недостаточность – у 64%. Четверть пациентов (n=6 037) в исследовании страдает сахарным диабетом. Сахарный диабет 1 типа выявлен у 1% пациентов, 2 типа – у 24%. У 10,1% пациентов диагностирована фибрилляция предсердий, из них у 56% – постоянная форма, у 44% – пароксизмальная.

Средние цифры систолического и диастолического АД до начала исследования составили 160 и 90 мм рт.ст. В зависимости от показаний все пациенты были разделены на три группы с разными режимами антигипертензивной терапии.

В первой группе (Перинева®) через 1 мес в группе средние цифры систолического и диастолического АД

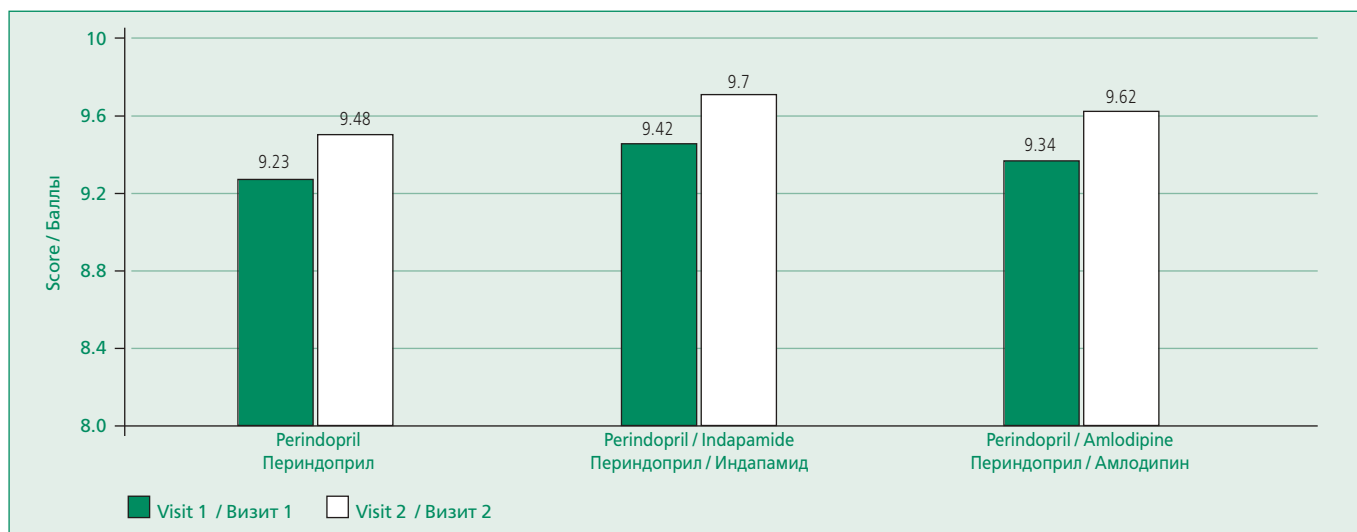


Figure 3. Evaluation of the effectiveness of the therapy by doctors on visits 1 and 2

Рисунок 3. Оценка врачами эффективности проводимой терапии на визитах 1 и 2

Table 3. Prescribed therapy at completion of the study
Таблица 3. Назначенная терапия по завершению исследования

Назначенная терапия	Пациенты, продолжившие терапию (%)
Периндоприл 4 мг	96
Периндоприл 8 мг	96
Фиксированная комбинация периндоприл 2 мг+индапамид 0,625 мг	94
Фиксированная комбинация периндоприл 4 мг+индапамид 1,25 мг	95
Фиксированная комбинация периндоприл 8 мг+индапамид 2,5 мг	97
Фиксированная комбинация периндоприл 4 мг+амлодипин 5 мг	98
Фиксированная комбинация периндоприл 4 мг+амлодипин 10 мг	92
Фиксированная комбинация периндоприл 8 мг+амлодипин 5 мг	99
Фиксированная комбинация периндоприл 8 мг+амлодипин 10 мг	97

составили, соответственно, 137,3 и 82,7 мм рт.ст., через 2 мес – 127,2 и 78 мм.рт.ст. При этом 95% пациентов достигли целевых цифр АД.

Во второй группе (Ко-Перинева®) через 1 мес в группе средние цифры систолического и диастолического АД составили, соответственно, 139,1 и 83,9 мм рт.ст., через 2 мес – 130,2 и 79,8 мм рт.ст., а целевых цифр достигли АД 91% пациентов.

В третьей группе (Дальнева®) через 1 мес в группе средние цифры систолического и диастолического АД

составили, соответственно, 141,4 и 84,8 мм рт.ст., через 2 мес – 132 и 80 мм рт.ст., а целевое систолическое АД достигнуто у 88% пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности данных препаратов. Необходимо отметить высокую оценку безопасности и удовлетворенности врачей проводимой терапией.

Закключение

Данное исследование продемонстрировало, что в реальной клинической практике большинство пациентов относятся к высокому и очень высокому сердечно-сосудистому риску. Следовательно, такие пациенты нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии и липидснижающей терапии. В данной статье рассмотрены некоторые аспекты эффективности и безопасности антигипертензивной терапии в рамках исследования СИНЕРГИЯ. В свою очередь, использование комбинированной терапии ассоциируется с большей приверженностью пациентов к лечению и меньшей частотой прекращения приема препаратов. Все эти положения были подтверждены в исследовании СИНЕРГИЯ. Стоит отметить, что многие данные остались за скобками данной статьи, что побуждает вернуться к обсуждению данной проблемы.

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

Disclosures. Help to publish of the article provided KRKA company, but it did not affect his own opinion of the author.

Участники исследования СИНЕРГИЯ

Архангельск: Шумилова Н.В., Щербатюк В.Л., Коваленко Т.Г., Соболева Л.А., Короткая В.С., Федотова Л.А., Шумилова Е.Ю., Чепурова Н.В., Одинцева С.Н., Шатохина Т.А., Дюкова В.В., Анисимова Н.В., Елисеенко Л.Ф., Дроздова Е.А., Никулина И.В., Захарова И.Г., Гульбина Е.Г., Гришина Е.В.; **Астрахань:** Есенина Е.М., Зотикова О.С., Сеидова М.А., Ткаченко О.Ю., Литвак А.М., Богомоллова Л.А., Хлопкин А.П., Сиротина Н.В., Маркелова Н.С., Широкова Е.А., Кирильевичина Е.А., Староверова Е.Р., Букенбаева А.Х., Ларина Т.В., Рязанцева И.В., Григорьева Г.А., Тепсуркаева Г.Х.-Б., Амирчупанова Н.И., Маркова Н.А.; **Барнаул:** Снеговская А.Н., Берестенникова Ю.В., Пухова Н.М., Кучина Н.В., Устюгова В.В., Вендерлых Л.К., Клейнос Е.Н., Прасолова Т.П.; **Белгородская область:** Титова Т.С., Еремин И.Н., Коваленко С.Ю., Каруцкая О.А., Питинова А.Н., Паскаль Э.В., Кудряшова Л.С., Ропатько И.А., Норвилас Е.Т., Исакова Е.В., Котляренко Н.Е., Дьячкова А.В., Шинкарь А.С., Колодезная Т.В., Курдубадзе О.Г., Ильющенко П.В., Сухаревская С.А., Котлярова Н.И., Воронин К.В., Бердичевская Е.В., Тиличенко И.А., Аринушкина Э.Л., Викулова Е.П., Клавкина М.А., Кокотов В.А., Журавлева Я.В.; **Брянская область:** Шкенева Т.Н., Завгороднева Е.Е., Тимофеева Н.А., Петухова И.Л., Сеолева Е.С., Кондрашина С.А., Лемешко Н.П., Алипченкова К.В., Солонова Г.И., Амелина О.В., Ковалева Е.А., Халлыева Д.Х., Куприянова С.М., Шалова В.В., Кадашова С.И.; **Владимирская область:** Зухбая Н.А., Ивкова И.А., Левакова С.Г.,

Макарова Е.С., Пакулина Л.В., Стукалова Е.М., Тезикова Э.А., Тимофеева И.В., Хинарова О.В., Алтуфьева Н.Д., Курышева Н.А., Иванова А.В., Зайцева В.П., Кононова М.А., Зимаева Е.В., Чуцкова Т.М., Калмыкова С.В.; **Волгоград:** Котлова А.А., Чикун Л.Ю., Овчинникова Т.Е., Старичкова Е.М., Арчакова Е.К., Петрученко С.Н., Анохина О.В., Пятикоп И.Б., Морозова Л.Б., Сергеева Л.Н., Завидова Е.А., Куликова Н.В., Кузнецова Н.В., Таран С.М., Белякова О.Б., Комиссарова И.Д., Тагиева Д.В.К., Ли Л.А., Гаврилова В.Г., Карпук В.И., Чернышкова О.Г., Дудина Н.Д., Шумкова И.А., Любецкая А.А., Вольбром О.В., Нечаева Т.Н., Дугенцова Л.А., Сергеева Е.С., Русанова О.В., Петрс Н.Ю., Калмыкова А.Е., Озерова Е.А., Скачкова Н.А., Воробьева С.Г., Кочкина Т.Г., Титовская Н.А., Ситникова А.В., Пименова Л.А., Фролова С.Ю., Сергеева А.Г., Князева В.В., Спицина Т.Ю., Крючкова Л.А., Шабанова Е.А.; **Вологда:** Рюхина И.Ю., Смирнова Е.В., Иванова И.Н., Кудрякова Н.А., Неклюдов С.А., Николаева С.В., Завгородняя С.А., Соколова О.П., Кошкина Н.Н., Серебрякова А.А., Купоросова Н.С., Шиловская Н.В., Орлов Ю.А., Андреев А.Н., Коновалова Г.В., Забелина М.В.; **Воронеж:** Сафиева Н.К., Былина О.Л., Швецова И.Ю., Трубицына И.В., Шипилова Т.Г., Хатунцева И.В.; **Екатеринбург и Свердловская область:** Соловьева Л.В., Марышина О.А., Подкопаева Е.Н., Плотнокова О.Р., Можайская Н.А., Логинова М.А., Мухаметова В.Г., Смольникова С.А., Шиловосов С.Н., Санникова О.Ю., Гребнева И.Ю., Анисимова Т.И., Мустафина Р.З., Бузмакова К.В., Солиев М.М., Вахрамеев А.В.,

Мацаль С.А., Верткова Т.В., Ревнивцева С.С., Степанова С.В.; **Ивановская область:** Запелалова Е.Р., Федяшина Т.В., Балуев Д.Б., Журинова А.А., Зонина Н.Б., Горев А.А., Валеров А.В.; **Ижевск:** Каримова Л.М., Бутина Е.Ф., Закиров А.М., Иванова И.В., Колесников В.Ф., Рошаль Е.Г., Мартынова Т.А., Пересокова А.А., Шаехова А.Ф., Нургалиева С.Ю., Корлякова О.М., Павлова Т.Н., Ломаева Е.М., Сава Н.П., Габушева Н.С., Долганова Н.А., Исхакова А.С., Шустова Е.Н., Медведева Н.В.; **Иркутск:** Решина И.В., Дьякова И.В., Зарубина И.П., Маклякова А.В., Мамуркова Е.В., Жигарева М.Н., Готовская И.Ю., Крон Т.Б., Грачева В.В., Прокопьева Е.М., Палагута Г.Н., Голубева Л.В., Игнатъева Т.Г., Ведерникова М.А., Литвинчук Н.М., Стельмахович Н.П.; **Йошкар-Ола:** Кулакова О.В., Большакова О.Г., Шабалина Н.А., Маслова Н.П.; **Калининград:** Макарова М.О., Колосовская А.А., Левченко Г.И., Лаврова О.В., Шеина Е.Г., Тараненко С.Е., Глухова В.В.; **Калуга:** Гунченко В.В., Гончарова Е.С., Прохорова С.А., Сергеева Е.Н., Качковский Д.В., Воробьева М.А., Осьминкина Л.А., Герасимова О.А., Цыцина И.М., Крохмаль О.Н., Нарбекова Э.Ф.; **Кемеровская область:** Кервелис А.А., Торопчина Н.А., Антонова Л.В., Терёшкина С.А., Шишкин А.В., Савонина С.В., Горобченко Д.В., Хайрединова О.В., Плотнокова О.С.; **Киров:** Беспятых В.Н., Петрухина Р.Ш., Сарычев В.В., Савина Г.А., Конюхов Д.М., Холодова А.В., Рязанова Г.А., Игитова Н.Л., Кузьминых Л.Л., Попыванова Е.Г., Булычева Т.В., Яленский А.Ю., Братухина О.А., Манылова А.В., Филимонова И.А., Мохова Е.Е., Донова Н.В., Татаурова А.В., Баженова Н.Л.; **Краснодарский край:** Телятник В.Е., Цителадзе З.Г., Тхабисимова Т.Д., Борисенко Ю.В., Дмитренко И.Э.; **Красноярск:** Марилонцева О.В., Минина И.Л., Щербакова В.Е., Алентьева М.Д., Авдеева О.В., Новоселова Г.И., Дидур М.Э., Ковальских Н.Б., Наквасова Н.В., Земзюлина К.А., Соколова С.В., Ширяев И.В., Киреева Н.В., Терещенко С.А., Володкина М.О., Киселева В.И., Яценко С.Г., Алуф О.И., Мандрик И.А., Нечепуренко И.С., Иптышева В.Г., Шестернова С.В.; **Курск:** Мальцева Ж.Н., Фролова Е.В., Медведева Е.Н., Кудинова Е.П., Филаткина Е.А., Проскурина М.В., Малыгина О.Н., Тутук А.Н., Антонова Т.Г., Андреева Г.В., Бобкова А.Ф., Шестаков А.М., Чернышева Н.Г., Чернова С.М., Бельх О.С., Сафронова Л.П., Маслов В.В., Кречетова Г.С., Долженкова Л.А., Латышева М.В., Гаврилова Л.В., Мазырина Ю.Н., Прозорова И.В., Болдырева Ю.А., Некрасова Е.Д., Соборов И.И., Сычева Ю.Б., Глырук А.С., Воронцова И.В.; **Москва:** Быстрова Е.М., Спасова Э.М., Бобохонова А.С., Горбатенко Ю.В., Мушаева З.Н., Рыбина Е.А., Кузьминова И.А., Дорогова Н.В., Касаева З.Т., Шокумова С.З., Васильева А.П., Саркисова К.А., Колбенев С.Г., Стегачева Г.А., Лепота Т.А., Исаева М.Ю., Подставкаина Н.А., Грибанова О.В., Полозков Д.С., Пирогова С.В., Сапарина Л.И., Ананьева Т.Н., Вовк В.В., Ромахов И.С., Сураева Т.Н., Тарасова С.Ю., Антоненко Л.В., Большов А.И., Афонина И.В., Жиленко О.В., Белорыбкова З.С., Пиндас Т.В., Матини М.Б., Рябошапка О.Е., Бутенко Е.Л., Скларова Н.В., Никиточкина Л.Ю., Воротникова Д.С., Лифанова Т.Е., Оганесян Л.К., Шейкина Е.В., Хонходжаева П.Т., Трушина С.В., Валл Т.Е., Титова Т.Ю., Чарикова О.Ф., Артемьян Н.Г., Старостин С.Г., Свитина С.Е., Сурнина М.С., Меркулова Е.А., Веселова С.И., Пупина Н.В., Антонова В.И., Дьячкова Н.В., Сабитова О.В., Семко Я.В., Клюткина Т.Н., Чернышева О.В., Босякова Н.А., Горбачев В.И., Пудина Ж.А., Замула В.А.; **Московская область:** Тедеев А.Ю., Кондратьева Н.В., Кузьменко О.С., Лукманова Н.Н., Мансурова И.Н., Трёмаскина М.С., Павлова С.И., Демина И.Д., Ратникова О.С., Бергузарян И.А., Муравьева Л.А., Давыденко Н.А., Калинин Г.В., Мельников А.Ю., Умарова М.Н., Суворова Н.В., Корнева Е.Е., Козло Г.И., Ратникова М.В., Маринушкина Ж.В., Красавина И.А., Подшивалова О.Л., Горбаченко А.В., Гриншкун Г.Г., Гаврикова А.В.; **Мурманск:** Матвиенко Н.В., Бакаева Э.Х., Паршукова Н.Г., Яруткина Р.Ф., Хисматулин А.К., Конькова В.М.,

Скляренко Л.А., Данилова А.Н., Краснова О.Д., Бондарь В.С., Лоткова Т.А., Ермуратий Л.Е., Смирнова С.И.; **Нижегородская область:** Ильина А.С., Самецкая И.Е., Прутян Н.В., Лукаш С.В., Прокофьева И.В., Бодрова Я.С., Рыжковская Е.Ю., Валикулова Ф.Ю., Ярова А.В., Ларина О.В., Григорьева Н.Ю., Дементьева И.И., Гусева Е.Е., Шмелева Н.В., Епифанова О.В., Кузнецова Л.В., Караватых М.А., Ковальчук Н.М., Халабуда Т.С., Казакова С.Ю., Чернова И.И., Голубкова О.Н., Сорокина Е.А., Петухова Н.И., Макарова И.В., Шемякина Е.Л., Молева М.И., Малышева Т.А., Молчанова А.И., Киндсфатер Т.И.; **Новгород Великий:** Ибрагимов Р.Б., Никандрова Н.Б., Жучкова Ю.В., Домнина Н.Н., Строганова Э.В., Нилова Н.Е., Виноградов А.И.; **Новосибирск:** Астапенко Т.С., Могилевец И.В., Бояршина Г.А., Карагедова Л.А., Мокшанова Л.А., Кулипанова В.М., Трилинская А.Г., Яковлев В.Т., Королева Л.Ф., Задонская О.В., Матвиенко О.А.; **Омск:** Васильева Е.В., Адамова Н.А., Герасимова С.А., Федорова Е.М., Братишко И.А., Шемчук Т.И., Пасечная Н.А., Булахова Е.Ю., Пляшко Л.В., Кучинова С.Х.; **Орел:** Садовникова Е.В., Рожкова Н.А., Корякина М.В., Лаврухина Е.В., Митрошина Т.Н., Савостикова Е.А., Ермакова Е.М.; **Пенза:** Володина Е.Н., Гречишкина О.А., Иванкина Н.А., Климашевич Е.И., Храмова И.И., Шевченко Е.А., Шишова О.А., Дуданова М.А., Фурсова Е.Ю., Чаадаева М.И., Бурова Н.А., Белашова И.Б.; **Пермский край:** Бизяева Н.Н., Малышкова Е.А., Ильиных Е.А., Колесникова Ю.И., Шушкова Е.Н., Дубровских В.А., Сенина С.Д., Луценко О.В., Теницкая И.В., Ерофеева Е.Л., Чупракова Н.О., Сабирзянова Н.А., Русинова О.А., Захарова Л.А., Амирова Д.Р., Каплун Т.В., Зданкович О.Н., Телегина Ю.Н., Микрюкова Ю.С., Киров Е.А., Киселева И.В., Михайлова Н.В., Чернышова Н.В., Сидоренко И.М.; **Петрозаводск:** Кочубей А.А., Скорик М.Ю., Корнева В.А., Маслова А.К., Горелик Ю.Е., Игнатъева А.Л., Коева С.П., Гурская Э.И., Пилипенко М.А., Коханская Е.В., Красавцева Е.Ю., Кручинина Н.В.; **Приморский край:** Гич О.В., Зеленкова И.А., Коцол С.Г., Родина О.Г., Родионова Л.В., Дубова А.И., Толкачева О.Э., Мищенко Г.И., Митькина Т.М., Шекунова О.И., Гонохова В.А., Рыбинская А.Н., Еретнова Т.М., Олифиренко И.А., Дермичева Н.В., Болтина М.В., Кузнецова Н.Б.; **Республика Татарстан:** Сабирова Л.А., Рахматуллина Д.М., Ананичева Г.В., Хайруллина Р.Р., Нмаматова Э.И., Парасташвили Н.В., Масанкина Т.Н., Менжевицкая Т.И., Идиятуллина В.Р., Миндубаева Д.Ю., Галимов А.А., Галиева А.Р., Закирова В.А., Сафиуллина Л.З., Сиразиева В.Х., Закиева Г.И., Слонова М.Н., Поташева Н.М., Иванова Т.Г., Нестерова Э.Р., Бутина Т.В., Макжанова Г.М., Гаянова Д.А., Маранова Л.Ю., Салимзянова И.И., Мирзагитов Л.Г., Азамханова М.Ш., Фахруллин Ф.Ф., Михайлова С.А., Гафуров Р.Г., Шакирова Г.М., Липец Т.Г., Шигабутдинов И.А., Усманова Н.К., Горохова Е.А., Нигматьянова А.А., Телешева Э.А., Романова Л.С., Гимаева А.П., Пирогова И.В., Байгозина О.Ю., Климова Р.Н., Давлетшин И.И.; **Ростов:** Волобуева О.А., Абузова Э.Е., Ступина А.А., Галицкая М.Ю., Калачева Н.М., Бурцева В.Ю., Малахова М.С., Гудина И.С., Дьяконова А.Г., Гейбатова И.А., Буданова О.В., Цуканова О.А., Зыкова Г.К., Остапенко Д.Е., Ковалевская Т.В., Васильченко Р.А., Баранова А.В., Ефимова О.Г., Добросоцкая Л.В., Плещачев А.С., Моренко А.А., Порошенко О.И., Гайвовронская И.П., Переймак Г.А., Булыгина Е.Д., Моргун Н.К., Хозина Ф.М., Воронина Т.П., Кострыкина С.В., Нуйкова Н.Б., Карташова Е.А., Косенко Л.В., Фоменко Н.Ю., Шарапова Л.Н., Третьякова С.А., Мазыкина О.Г., Аветисова Т.Б., Шанько Н.В., Аксенова В.Г., Охотникова Е.В., Булгакова Н.М., Смирнова Т.Н., Мусаева Ф.К., Чепурненко С.А., Раздорова Е.Н., Мазрухо М.К., Ольхова С.Н.; **Рязань:** Митрофанова Е.А., Сидорчук Л.А., Малышкина Н.А., Егорова С.В., Баранчикова А.Г., Спиридонова Г.Х., Храпкова Н.А., Вендина Е.А., Федорова Н.С., Сергеева Л.П., Буданова И.В., Грушецкая И.С., Жаркова Е.Ю.; **Самарская область:** Александрова

Л.Ф., Добротворская Е.А., Зяблов А.Н., Павлова О.Ю., Луган А.П., Ляховская Э.С., Мартэн Г.А., Жукова Н.В., Китаева Т.А., Иванова О.В., Попова И.В., Быкова Л.А., Шилинцев О.А., Шабавина С.С., Старостина С.А., Якимова Н.Н., Глухова В.Л., Безрукова И.П., Бабаева С.С.К., Самарцева Л.Л., Новикова Т.Е., Янина Ю.А., Макалова М.П., Тесля А.А., Резник И.М., Пужаева Т.Д., Гончарова Н.В., Александрова Л.Н.; **Санкт-Петербург:** Лякова Н.Н., Соешева Н.Р., Михайленко И.А., Боков А.Ф., Васильева Л.Б., Колесникова Е.Б., Демина А.Н., Калганова М.В., Микаберидзе М.З., Прокопчик И.Л., Бланкет А.С., Белов А.Н., Грекова Л.И., Акуленко Е.В., Василик М.В., Основин С.А., Стефанко О.М., Москаленко А.В., Добрынинский Д.А., Московкин А.Н., Бутырина С.В., Свешников Ю.Г., Фенина О.А., Гурина И.П., Карпова М.В., Тхоржевская Л.Е., Бекоева А.Б., Калишевич Н.Б., Тихонов Ю.И., Резник Е.И., Пахомова А.Л., Гончаров В.В., Фадеева Г.Я., Епишина А.В., Косинова В.А., Ал-Аттар Е.М., Королева Н.Е., Николаева Ю.А., Лушанина О.Ю., Ли Л.В., Разумная В.Е., Гурулева О.Г., Вахтина И.А., Руссу Е.И., Данилова О.В., Ефремова В.В., Бабошина Н.С., Рубисова Е.В., Яковлева Ю.А., Базарова Л.А., Булычева-Самохина Л.В., Ушко Ж.К., Тибет О.Б., Волкова Ю.С., Вороненкова О.Н., Сонин А.С., Кашина А.Н., Гетман С.И., Филимонова Е.Н., Угрюмова Г.Е., Аюгова Н.Н., Чоладзе Е.Д., Казикова Т.Н.; **Саратовская область:** Михайлова Е.А., Бондаренко Р.А., Усова Н.А., Пащенко О.И.; **Ставрополь:** Наумова Е.А., Баранникова И.А., Мойсева Л.Ф., Глущенко Н.П., Алейник О.Н., Трусилкина В.Н., Габ Т.В., Кузьмина К.И., Ключников Я.М., Бабаева А.В., Беловолова Т.И., Модалынова Э.И., Кюркчян Д.С., Журавлева И.В.; **Тамбов:** Казинская С.П., Арзамасова Т.Н., Хазова М.П., Губарева Е.П., Антонова Л.С., Николаева И.Е., Маслова О.А., Бучнева С.В., Косенков М.С., Колчина Е.В., Завьялова Т.В., Петрова Е.А.;

Томская область: Коршунов Д.В., Мертус Л.А., Евлахова С.Л., Политова Л.В., Борель К.Н., Гомбоева Э.Н., Шабанова М.В., Василевская Т.А.; **Тула:** Портных А.В., Панкратьева Г.В., Леонова А.И., Дабижа В.Г., Барабанова Т.Ю., Алексеева А.И., Чайка К.Н., Соколова Е.Н., Карасева С.В., Струневская Ю.В., Восович О.Г., Лазарева Е.И.; **Тюмень:** Сайфуллина В.Г., Гончаревич М.Ф., Кошкарлов А.А., Шалимова Н.И., Затонская А.В., Якубовская С.М., Шуватова С.Е.; **Улан-Удэ:** Агванова Д.Ф., Богданова И.И., Богданова С.П., Астахаева В.И., Дармаева С.Ц., Манданова Р., Цыбикова Е.А., Балданова Д.Д., Гергенова С.К., Турушева И.В., Распопов А.Ю., Жамбалов А. С-Б., Ангараева Л.А., Жамьянбаева А.Л-Н., Бальжинимаева Э.В., Хабитуева С.А., Бадмацыренова О.С., Буянтуева Т.Ш., Шабаева О.Д., Коробейникова В.А., Цыденова П.М., Шебзухова Б.В., Бурдуковская Ю.В.; **Ульяновск:** Логунова Н.А., Салишева А.И., Моор Е.И., Шимкова Г.Н., Севастьянова Е.А., Губанова Е.Н., Куликова Т.В., Ермишина Л.П., Тугушева Р.Р., Калагина Н.В., Лукоянова Л.М., Валиуллова Г.Р., Степанова Ю.В.; **Хабаровск:** Хорук Л.Г., Горячук Н.Н., Горбунова И.М., Тетеряева Е.А., Приходченко О.И., Бережная Л.Г., Ермолаева Н.А.; **Чита:** Ковалева Л.Ю., Лапердина Е.С., Брыкова О.В., Гордеева О.О., Гуляева А.Б., Кожина О.В., Гусева Е.С., Михалева З.А., Коршунов Н.И., Лига М.Б., Жданов А.С., Белькова К.Е., Миронова М.К., Мокрецакая Н.П.; **Чувашская республика:** Мишина А.Н., Долгова И.В., Лукоянова А.В., Агеева Н.В., Радович Е.А., Кудряшова Т.М., Феизова Г.А., Конышева И.П., Зиганшина Л.Р., Санкин Д. В., Макарьевская А.В., Ягушова Н.И., Кочеткова Л.И., Владимировна С.В., Капитонова Г.Ш.; **Ярославль:** Сметанин А.Н., Сипилина Т.А., Ефремова Е.А., Куртмулаева К.В., Малыгин М.Е., Кукушкина М.Е., Смирнова В.Ю.

References / Литература

1. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ziatenkova E.V., et al. Rosuvastatin in patients with arterial hypertension and dyslipidemia: effect on microcirculation and pulse wave properties. *Lechashchiy Vrach*. 2013;13:103-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Зятенкова Е.В., и др. Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны. *Лечащий Врач*. 2013;13:103-7].
2. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Sheptulina A.F. Statins and diabetes: risk and benefit. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012;11(6):85-90. (In Russ.) [Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Шептулина А.Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;11(6):85-90].
3. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Arterial hypertension and atherosclerosis: how to choose the right antihypertensive drugs? *Trudnyy Patsient*. 2013;7:16-22. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Артериальная гипертензия и атеросклероз: как правильно выбрать антигипертензивные препараты? *Трудный Пациент*. 2013;7:16-22].
4. Drapkina O.M., Dubolazova Yu.V. Combined antihypertensive therapy in the practice of the therapist. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Kardiologiya i Angiologiya*. 2011;4:17-23. (In Russ.) [Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Комбинированная антигипертензивная терапия в практике терапевта. *Эффективная Фармакотерапия. Кардиология и Ангиология*. 2011;4:17-23].
5. Volpe M., Tocci G. Rationale for triple fixed-dose combination therapy with an angiotensin II receptor blocker, a calcium channel blocker, and a thiazide diuretic. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:371-80.
6. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk-hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45.
7. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. Guidelines for the management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
8. Pall D., Szanto L., Szabo Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701-8.
9. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Troitskaya E.A. Combined therapy of arterial hypertension: the role of three component combinations. *Kardiologiya*. 2011;6(51):84-90. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: роль трех компонентных комбинаций. *Кардиология*. 2011;6(51):84-90].
10. Konradi A.O. Key achievements in combined antihypertensive therapy in recent years. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2012;18(6):1-5. (In Russ.) [Конради А. О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет. *Артериальная Гипертензия*. 2012;18(6):1-5].
11. Mancia G., Agabiti-Rosei E., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension*. 2009;27(11):2121-58.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
14. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
15. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
16. Clavreul N. Optimizing combination therapy for cardiovascular protection: evidence from landmark trials. *Medicography*. 2013;35:455-63.
17. Pall D. The antihypertensive efficacy of the perindopril-amlodipine-indapamide combination. *J Hypertens*. 2012;30(Suppl A):e503.
18. Jr JW. First fixed dose combination perindopril arginine-indapamide-amlodipine: new approach in combination therapy in hypertension. *Vnitr Lek*. 2014;60(9):801-7.

About the Author:

Oksana M. Drapkina - MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторе:

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

Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова

Михаил Юрьевич Гиляров^{1,2}, Мария Олеговна Желтоухова²,
Екатерина Владимировна Константинова^{1,3*}, Марина Дамировна Муксимова²,
Ламия Шахид кызы Мурадова², Алексей Петрович Нестеров¹,
Анна Евгеньевна Удовиченко^{1,2}

¹ Городская Клиническая Больница №1 им. Н.И. Пирогова. Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 10

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

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

Цель. Изучить особенности лечения пожилых больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в реальной клинической практике по двух-летнему опыту работы Регионального сосудистого центра (РСЦ) ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы.

Материал и методы. Проанализированы 999 случаев лечения пациентов в возрасте 75 лет и старше, госпитализированных с ОКС в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда РСЦ с 01 января 2014 г. по 31 декабря 2015 г.

Результаты. Пациенты с ОКС 75 лет и старше составляли в 2014 г. 41%, а в 2015 г. – 54% от всех пролеченных пациентов с ОКС со значительным преобладанием женщин во всех возрастных подгруппах. Не выявлено возрастных различий у больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. У пожилых пациентов с ОКС отмечена высокая частота коморбидной патологии. Артериальная гипертензия встречалась почти у 95% пациентов с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Частота чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронароангиографии (КАГ) значимо увеличилась в 2015 г. по сравнению с 2014 г. ($p < 0,0001$; относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал 0,42-0,76). Также наблюдалось уменьшение случаев смерти в стационаре ($p < 0,0001$; относительный риск 1,51; 95% доверительный интервал 0,94-2,43). Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) пожилым пациентам назначалась в реальной клинической практике в 70% случаев и реже; причем в 2015 г. ДАТ проводилась значимо чаще, чем в 2014 г.

Заключение. В ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы поступает большая доля пожилых пациентов с ОКС, что значительно превышает аналогичные показатели в отечественных и зарубежных регистрах и рандомизированных клинических исследованиях. Это может отражаться на показателях исходов лечения пациентов. Широкое использование у пожилых людей интервенционных методов диагностики и лечения (КАГ и ЧКВ) позволяет улучшить клинические исходы ОКС. Возможность безоговорочного выполнения рекомендаций по назначению ДАТ в реальной клинической практике у пожилых пациентов с ОКС может ограничиваться высокой частотой сопутствующей патологии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, пациенты пожилого возраста, оценка ведения пациентов, реальная практика.

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В., Муксимова М.Д., Мурадова Л.Ш., Нестеров А.П., Удовиченко А.Е. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):164-170. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170>

Treatment Characteristics of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients: Practice of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1

Mikhail Yu. Gilyarov^{1,2}, Maria O. Zheltoukhova², Ekaterina V. Konstantinova^{1,3*}, Marina D. Muksimova², Lamia S. Muradova², Alexey P. Nesterov¹, Anna E. Udovichenko^{1,2}

¹ City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov. Leninsky Prospect, 10, Moscow, 119049 Russia

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

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

Aim. Assessment of compliance the management of elderly patients (≥ 75 years) with acute coronary syndrome (ACS) with existing guidelines and evaluation of ACS features during the last two years of working period of the Regional vascular center and compare the results with the data from Russian and foreign registries, randomized clinical studies (RCS) and recommendations.

Material and methods. Analysis of diagnostic and treatment data of 999 patients, aged 75 years and over, who were taken by ambulance or made their own way to N. I. Pirogov City Clinical Hospital №1 (CCH №1) in Moscow and were hospitalized during the period between the 1st January 2014 and the 31st of December 2015 in the intensive care unit for patients with myocardial infarction with the initial diagnoses of ACS, myocardial infarction and unstable angina.

Results. The elderly patients with ACS admitted to the CCH №1 in 2014 and 2015 were 41% and 54% of all patients with ACS, respectively; women prevailed in all age subgroups. There was no age difference between the subgroups of ACS in patients with elevation ST-segment and ACS in patients without ST-segment elevation. A high frequency of comorbidity in the elderly patients with ACS was observed; hypertension was the most common disease with an incidence rate of 95% without significant difference between the genders. The incidence of percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary angiography (CAG) significantly increased in 2015 compared with 2014 ($p < 0.0001$, risk ratio 0.56, 95% confidence interval 0.42-0.76). A reduction in hospital deaths was also found ($p < 0.0001$, risk ratio 1.51, 95% confidence interval 0.94-2.43). Dual antiplatelet therapy (DAT) was prescribed to elderly patients in clinical practice approximately in 70% of cases; DAT was performed significantly more often in 2015 than in 2014.

Conclusion. There are a high percentage of the elderly patients with ACS admitted to the CCH №1. This proportion is dramatically higher than this in the Russian and foreign registries and RCS, that could influence on the outcome of patient care. The widespread use of interventional diagnostic and

treatment methods (CAG and PCI) allows to improve substantially the clinical outcomes of ACS. A possibility of unconditional following the guidelines regarding the prescription of DAT to the elderly patients with ACS in real clinical practice may be limited by the high incidence of concomitant pathology.

Keywords: acute coronary syndrome, elderly patients, assessment of patient management, real practice.

For citation: Gilyarov M.Yu., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V., Muksinova M.D., Muradova L.S., Nesterov A.P., Udovichenko A.E. Treatment Characteristics of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients: Practice of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):164-170. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): katekons@mail.ru

Received / Поступила: 29.11.2016

Accepted / Принята в печать: 16.01.2017

Рост продолжительности жизни закономерно сопровождается увеличением количества пожилых людей, что делает актуальным изучение особенностей течения у них различных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС). По данным многолетних зарубежных наблюдений 60% больных, умерших по причине острых форм ИБС – острого коронарного синдрома (ОКС), составляют пожилые пациенты в возрасте старше 75 лет [1-3].

Для улучшения исходов лечения пациентов с ОКС пожилого возраста в реальной клинической практике необходимо знать, насколько приближено их лечение к уровню современных рекомендаций, и можно ли безоговорочно применять таковые рекомендации у данного контингента больных. Современные рекомендации опираются на данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), при проведении которых долгое время пожилой возраст был одним из критериев исключения. По данным P.Y.Lee с соавт. [4] больные 75 лет и старше к 2001 г. составляли только 9% всех пациентов с ОКС, включенных в РКИ. Даже более высокий процент пожилых больных, включенных в исследования, проведенные позднее, по-видимому, не всегда позволяет проецировать их результаты на реальную клиническую практику. У пациентов, участвующих в РКИ, как правило, меньше факторов риска, в частности – с меньшей частотой наблюдается хроническая болезнь почек [5].

Кроме того, современные рекомендации и лежащие в их основе РКИ сфокусированы на каком-либо одном заболевании, тогда как у пожилых в большинстве случаев имеет место мультиморбидная патология [6]. По данным J.A. Suaa с соавт. [7] до 70% больных 75 лет и старше имеют два и более хронических заболевания.

С целью оценки качества лечения пациентов с ОКС возрастной группы 75 лет и старше, а также для повышения его эффективности в будущем проанализирована тактика ведения больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ; кардиореанимация) РСЦ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы за 2014 и 2015 гг.

Материал и методы

В основу данного исследования положен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения пациентов, поступивших по каналу скорой медицинской помощи и самостеком в ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова и госпитализированных в ОРИТ с 01 января 2014 г. по 31 декабря 2015 г. с направлятельными диагнозами: ОКС, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. В исследование были включены все пациенты с ОКС в возрасте 75 лет и старше.

Первичный осмотр пациентов осуществлялся в приемном отделении, откуда при наличии показаний больной направлялся в рентгеноперационную для проведения коронароангиографии (КАГ) с решением вопроса о выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). По завершении коронарного вмешательства для дальнейшего наблюдения и лечения пациент переводился в ОРИТ. По медицинской документации проанализированы различные данные результатов проводившегося клинко-инструментального обследования и лечения. Полученные данные сопоставлялись с результатами отечественных и зарубежных регистров, РКИ и рекомендаций.

Статистический анализ. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было менее пяти, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Уровень значимости менее 0,05 в проведенном исследовании был принят за статистическую значимость.

Результаты и обсуждение

Пациенты с острым коронарным синдромом, поступающие в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

С 1 января 2014 г. до 31 декабря 2014 г. в кардиореанимацию ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова поступило 1064 пациентов с ОКС. Из них больных в возрасте ≥ 75 лет было 434 человека (41%). В 2015 г. всего поступило 1049 пациентов с ОКС, из них пожилых – 565 человека (54%). Эти цифры значительно превышают аналогичные показатели в отечественных и зарубежных ре-

гистрах. Так, в регистре РЕКОРД-3 пациенты старше 75 лет составляли 24%, а в первом регистре РЕКОРД при разных вариантах ОКС – до 32% [8,9]. По данным многолетних наблюдений в США пожилые пациенты составляли около 33% всех больных с ОКС [1-3].

Распределение больных по полу и возрасту

Во всех возрастных подгруппах преобладали женщины: в 2014 г. из 434 пациентов было 285 (66%) женщин; в 2015 г. (n=565) – 375 (66,4%) (рис. 1). Значимой разницы между распределением по полу и возрасту между больными в 2014 и в 2015 гг. не наблюдалось [$p=0,56$; отношение рисков (ОР)=1; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56-1,80].

Среди больных с ОКС традиционно больше мужчин: в регистре РЕКОРД-3 женщины составляли 39%, а по данным зарубежных регистров женщины преобладали только в группе больных с ОКС 85 лет и старше [1,10,11],

составляя 58-66%. В РКИ, включающих пациентов с ОКС, женщины, как правило, составляют еще меньший процент, чем в регистрах [4]. Установленные гендерные отличия течения ОКС у женщин, возможно, оказывали влияние на эффективность лечения [12].

Сравнительная характеристика больных с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST

Самые частые сопутствующие, фоновые и ранее перенесенные заболевания пациентов в 2014 и 2015 гг. представлены в табл. 1. Учитывая ретроспективный характер исследования, часть анамнестических и клинических данных по некоторым больным оказалась недоступной, и из анализа эти пациенты были исключены.

Самым частым фоновым заболеванием у пожилых пациентов с ОКС оказалась АГ, встречаемость которой

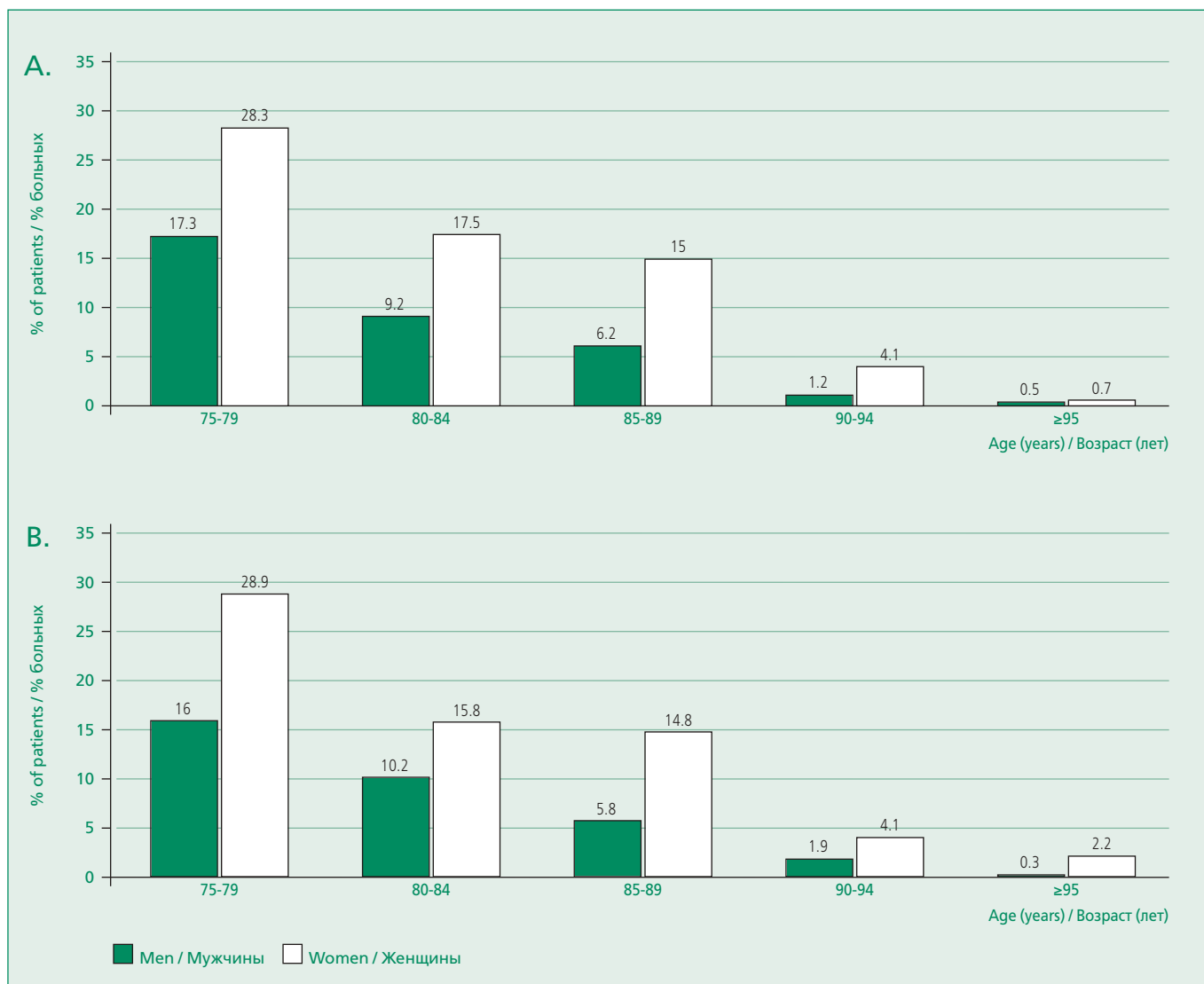


Figure 1. Distribution of patients with acute coronary syndrome ≥75 years by age and sex. A. 2014, B. 2015

Рисунок 1. Распределение больных с ОКС ≥75 лет по полу и возрасту. А. 2014 г., В. 2015 г.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with acute coronary syndrome ≥ 75 years
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с ОКС ≥ 75 лет

Параметр	2014 год			2015 год		
	Все пациенты с ОКС (n=383)	ОКСПСТ (n=126; 32,9%)	ОКСБПСТ (n=257; 67,1%)	Все пациенты с ОКС (n=386)	ОКСПСТ (n=122; 31,6%)	ОКСБПСТ (n=264; 68,4%)
Возраст, лет	81,5 $\pm$ 5,01	81,4 $\pm$ 5,12	81,5 $\pm$ 4,97	81,4 $\pm$ 5,25	81,3 $\pm$ 5,17	81,4 $\pm$ 5,3
Мужчины, %	35,2	37,3	34,2	34,2	32	35,2
АГ, %	94,5	90,0	96,5*	95,6	95,9	94,4
Сахарный диабет, %	27,3	31,7	25,2	26,6	23,1	28,1
Анемия, %	38,3	42,6	36,3	54,2	52,1	55,2
СКФ < 60 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$, %	85,5	85,2	85,6	69,3	64,6	71,8
ФП, %	26,7	11,3	27,2	31,8	35	30,4
ФВ ЛЖ $\leq 50\%$, %	54,3	68,7	45,5***	46,2	57,9	40,7**
ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, %	13,5	14,2	6,2**	7,9	10,5	6,6
Аортальный стеноз, %	40,4	26,7	46,5**	19,4	20	19,2
Инсульт в анамнезе, %	15,6	14,4	16,1	17,7	16,5	18,3
ИМ в анамнезе, %	42,1	35,5	45,0	46,4	34,7	51,7***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с ОКСПСТ в данном году

ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда

была выше, чем в других регистрах, например, в регистре CRUSADE АГ отмечалась у пациентов старше 75 лет в 73-75% случаев [1].

Объективно ретроспективно судить о распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) было затруднительно. По медицинской документации было проанализировано значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в то же время, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН в Российской Федерации, 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют сохраненную ФВ ЛЖ ($> 50\%$) [13].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла < 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у 85,5% всех пожилых больных, пролеченных в 2014 г. и более половины из них (53%) имели СКФ ≤ 44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, что соответствует С3б стадии хронической болезни почек. В 2015 г. СКФ < 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ была обнаружена у 69,3%, из них СКФ ≤ 44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ имели 21%.

Анемия у пожилых пациентов с ОКС наблюдалась в 38,3% случаев в 2014 г. (женщины – 39,8%, мужчины – 35,6%; $p = 0,28$), в 2015 г. – в 54,2% с тенденцией более высокой частоты встречаемости у женщин по сравнению с мужчинами (57,3% против 48,4%; $p = 0,065$). Обращало на себя внимание увеличение встречаемости анемии в контингенте пожилых людей в 2015 г. по сравнению с 2014 г. (на 10% и более; $p = 0,001$; OR=1,29; 95% ДИ 0,89-1,88), что, возможно, обусловлено некоторым снижением уровня жизни лиц этой возрастной группы.

Известно, что среди лиц любого возраста пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) обычно старше больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ), у них чаще отмечаются СД, хроническая болезнь почек и некоторые другие заболевания. В результате проведенного исследования, включавшего в целом информацию о нескольких сотнях пациентов, оказалось, что в возрасте 75 лет и старше такие различия не наблюдаются.

Госпитальная летальность

В 2014 г. в группе пожилых пациентов с ОКС в возрасте 75-84 года за время пребывания в стационаре умерло 12,4% больных, а в группе старше 85 лет – 22,5% ($p = 0,008$; OR=0,79; 95% ДИ 0,46-1,36). В 2015 г. в группе пациентов 75-84 лет за период госпитализации умерло 5,0%, в группе старше 85 лет – 12,2% ($p = 0,015$; OR=0,702; 95% ДИ 0,32-1,55). Полученные результаты подтверждают, что возраст – основной предиктор риска смерти у пациентов с ОКС. Более высокие показатели летальности в стационаре у пожилых в 2014 г. по сравнению с данными зарубежных регистров, например, GRACE [14] можно объяснить гендерными отличиями в группе пациентов и высокой частотой коморбидной патологии, а также, как будет показано далее, сравнительно невысокой частотой выполнения в этот период ЧКВ. Обращает на себя внимание существенное снижение госпитальной леталь-

Table 2. Rate of coronary angiography, percutaneous coronary interventions and deaths in hospital in patients with acute coronary syndrome ≥ 75 years

Таблица 2. Частота выполнения КАГ, ЧКВ и летальных исходов в стационаре у больных с ОКС ≥ 75 лет

Параметр	2014 год			2015 год		
	Все пациенты с ОКС (n=383)	ОКСПСТ (n=126)	ОКСБПСТ (n=257)	Все пациенты с ОКС (n=386)	ОКСПСТ (n=122)	ОКСБПСТ (n=264)
Экстренная КАГ+ЧКВ, %	41	60,3	31,5***	68,9	81,1	63,3***
Летальные исходы в стационаре, %	16,9	21,4	14,7	6,9	9,8	5,6

*** $p < 0,001$ по сравнению с ОКСПСТ в данном году
ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, КАГ – коронароангиография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ности в 2015 г. по сравнению с 2014 г. (практически двукратное в возрасте 85 лет и старше, и более чем двукратное у лиц до 85 лет).

По данным регистра РЕКОРД-3 смерть в стационаре у больных с ОКС любого возраста составила 5%, по нашим данным в 2015 г. такая же доля умерших пациентов была в возрастной группе 75-84 лет (тогда как обычно у пациентов старше 75 лет риск смерти, по крайней мере, двукратно выше средних показателей).

Проведение коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства

Тромболитическая терапия (ТЛТ) в 2014 г. была проведена у двух пациентов с ОКС ≥ 75 лет (1,6%) на догоспитальном этапе, в 2015 г. ТЛТ у пожилых не проводилась. Известно, что ЧКВ предпочтительнее ТЛТ во всех возрастных подгруппах, а наибольшие преимущества наблюдаются у пожилых [15].

У пациентов с ОКСПСТ экстренная КАГ в 2014 г. была выполнена в 60% случаев, ЧКВ – в 56%, в 2015 г. КАГ имела место у 81,1% пациентов, ЧКВ – у 60,7%. В регистре РЕКОРД (2007-2008 гг.) у больных ОКСПСТ ≥ 75 лет ЧКВ выполнялось в 12% случаев [16], данные о проведении ЧКВ у пожилых в регистре РЕКОРД-3 на момент написания статьи опубликованы не были.

Частота проведения ЧКВ/КАГ пациентам с ОКС 75 лет и старше значимо увеличилась в 2015 г. по сравнению с 2014 г. ($p < 0,0001$; ОР=0,56; 95% ДИ 0,42-0,76), параллельно наблюдалось уменьшение случаев смерти в стационаре ($p < 0,0001$; ОР=1,51; 95% ДИ 0,94-2,43) (табл. 2).

Основными причинами «непроведения» КАГ с последующим ЧКВ у пациентов ОКСПСТ ≥ 75 лет за проанализированный период времени были: поздняя госпитализация пациента, категорический отказ пациента от вмешательства и предсказуемая невозможность приема необходимых антитромботических препаратов в ближайшие месяцы.

В сравнении с больными с ОКСПСТ ≥ 75 у больных с ОКСБПСТ ≥ 75 КАГ и ЧКВ выполнялось значимо реже за

весь проанализированный период времени. При этом отмечалось увеличение вдвое частоты проведения экстренной КАГ у пожилых пациентов с ОКСБПСТ: с 31,5% в 2014 г. до 63,3% в 2015 г. ($p < 0,0001$; ОР=0,51; 95% ДИ 0,35-0,73), и на 20% у больных с ОКСПСТ ($p = 0,0002$; ОР=0,63; 95% ДИ 0,36-1,13).

При этом количество летальных исходов в стационаре среди пациентов с ОКСПСТ ≥ 75 уменьшилось в 2015 г. более чем в два раза ($p = 0,009$; ОР=1,46; 95% ДИ 0,703-3,04), а у пациентов с ОКСБПСТ ≥ 75 – в два с половиной раза ($p = 0,0004$; ОР=1,53; 95% ДИ 0,82-2,86).

Медикаментозное лечение

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) в настоящее время является стандартным компонентом лечения больных с ОКС, при всех типах заболевания и любой лечебной стратегии. В табл. 3 представлена частота назначения ДАТ и тройной антитромботической терапии. Обращает на себя внимание довольно ограниченная частота назначения ДАТ пожилым пациентам с ОКС в реальной клинической практике, хотя необходимо отметить положительную динамику ее назначения во всех подгруппах пациентов в 2015 г. по сравнению с данными 2014 г. ($p < 0,0001$; ОР=0,71; 95% ДИ 0,52-0,98). По-видимому, возможность назначения адекватной антитромботической терапии всем пациентам, как и проведения интервенционных вмешательств, в ряде случаев ограничивалось высокой коморбидностью, обусловленной не только возрастом больных, но и многопрофильностью стационара. Такое наблюдалось при поступлении пожилых пациентов с подозрением на ОКС из психиатрических лечебных учреждений и из других отделений больницы: неврологического, травматологического, что делало предсказуемо невозможным проведение ДАТ.

Анализ результатов регистра CRUSADE [1] показал, что чем точнее соблюдались рекомендации у лиц старше 75 лет с ОКС, тем лучше был прогноз пациентов, хотя с увеличением возраста приверженность ре-

Table 3. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome ≥ 75 years

Таблица 3. Антитромботическая терапия у больных с ОКС ≥ 75 лет

Параметр	2014 год			2015 год		
	Все пациенты с ОКС (n=383)	ОКСПСТ (n=126)	ОКСБПСТ (n=257)	Все пациенты с ОКС (n=386)	ОКСПСТ (n=122)	ОКСБПСТ (n=264)
ДАТ, %	52	68	45***	67	70	65,7
ТАТ, %	0,7	1,1	0,5	7,2	14,5	4***
АСК, %	86,7	86,8	86,7	86,7	94,5	83,4**
Клопидогрел, %	54,4	72,5	46,3***	67,3	71,6	65,5
Тикагрелор, %	4,8	4,4	4,9	11,9	14,7	10,7
Ингибиторы P2Y ₁₂ , %	59,2	76,9	51,2***	79,3	86,2	76,2

p<0,01; *p<0,001 по сравнению с ОКСПСТ в данном году

ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСБПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ДАТ – двойная антиагрегантная терапия, ТАТ – тройная антитромботическая терапия

комендациям уменьшалась и в этом, и в других регистрах [1,14,17]. Очевидная причина того, почему в значительном проценте случаев у пациентов с ОКС в таких регистрах, как GRACE [17] и CRUSADE [1] рекомендации по назначению антиагрегантной терапии не выполнялись – наличие у пациентов риска кровотечений. Неоднократно отмечалось, что в РКИ, лежащих в основе формирования рекомендаций, наблюдалась не только меньшая, чем в реальной практике доля пожилых пациентов и женщин, но и большинство коморбидных состояний являлись критерием исключения [18,19]. Это делает правомочным вопрос, который ставили некоторые авторы: о возможности безоговорочного выполнения рекомендаций в реальной клинической практике [5].

При сравнении отдельных антитромботических препаратов оказалось, что назначение любого из них не было стопроцентным – ожидаемо, самой «популярной» во всех подгруппах пациентов за проанализированный период оказалась ацетилсалициловая кислота, назначавшаяся в 83-95% случаев (табл. 3). Для сравнения – в регистре РЕКОРД-3 пациенты с ОКС любого возраста получали препараты ацетилсалициловой кислоты с частотой 87-88%, в предыдущих регистрах РЕКОРД 1 и 2 – 88% и 94%, соответственно.

Частота назначения ингибиторов P2Y₁₂ в группе больных с ОКС старше 75 лет увеличилась в 2015 г. во всех подгруппах по сравнению с предыдущим годом, при этом у пожилых больных с ОКС в 2015 г. тикагрелор стал назначаться в два раза чаще.

Заключение

В ходе проведенной работы получена реально существующая картина лечебной тактики у больных с ОКС ≥ 75 лет, поступающих в центрально расположенный РСЦ г. Москвы. Лимитирующей особенностью исследования явилась ретроспективность сбора и ана-

лиза данных. Пожилые пациенты составляли 41-54% всех пациентов с ОКС со значительным преобладанием женщин, что, по-видимому, влияет на показатели исходов лечения пациентов.

ОКС в пожилом возрасте переносят люди с высокой частотой коморбидной патологии, среди которой наиболее распространена артериальная гипертония (95%).

Результаты исследования однозначно свидетельствуют о необходимости более активного выполнения КАГ и ЧКВ больным с ОКС 75 лет и старше, поскольку проведение интервенционного лечения сопровождается достоверно меньшим количеством случаев смерти в стационаре независимо от типа ОКС.

В реальной клинической практике пожилым пациентам с ОКС ДАТ назначается недостаточно часто, а самым назначаемым лекарственным средством являлась ацетилсалициловая кислота. В 2015 г. наблюдалась положительная динамика назначения ДАТ пожилым пациентам с ОКС по сравнению с 2014 г., что совпадало с улучшением клинических исходов заболевания и может свидетельствовать о необходимости более активной приверженности современным рекомендациям в этой популяции больных.

Дальнейшее проведение подобных наблюдений необходимо, так как в них освещаются и анализируются различные аспекты обследования и лечения отдельных групп пациентов с ОКС, «невидимые» при рутинном сборе данных в рамках официальной статистики, что позволяет совершенствовать ведение больных и улучшать исходы у таких пациентов в реальной клинической практике.

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. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y., et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1479-87.
2. Goldberg R.J., McCormick D., Gurwitz J.H., et al. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol.* 1998;82(11):1311-7.
3. Roger V.L., Jacobsen S.J., Weston S.A., et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann Intern Med.* 2002;136(5):341-8.
4. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G., et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286:708-13.
5. Kandzari D.E., Roe M.T., Chen A.Y., et al. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2005;149:474-81.
6. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y., et al. Evolution of care for older adults with AMI. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1479-97.
7. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A., et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):25-33.
8. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. On behalf of the participants of the RECORD-3 registry. Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. *Kardiologiya.* 2016;4:16-24. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;4:16-24].
9. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. On behalf of participants in the RECORD registry. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. *Kardiologiya.* 2009;7:4-12. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009;7:4-12].
10. Champney K.P., Frederick P.D., Bueno H., et al. NRM Investigators. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart.* 2009;95(11):895-9.
11. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W., et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the GRACE. *Eur Heart J.* 2002;23:1177-89.
12. Nemik D.B., Matyushin G.V., Protodopov A.V., et al. Effect of gender differences in efficacy and safety reperfusion therapy for myocardial infarction segment elevation ST (retrospective single-center study - hospital period). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):296-301. (In Russ.) [Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Протопопов А.В. и др. Влияние гендерных отличий на эффективность и безопасность реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (данные ретроспективного одноцентрового исследования – госпитальный период). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3): 296-301].
13. Mareyev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N., on behalf of the working group of the study EPOK-HA-O-CHF. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the value of PV according to the results of the Russian multicenter study EPOCHA-O-CHF. *Serdchnaya Nedostatochnost'.* 2006;7(4):164-71. (In Russ.) [Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н., от имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164-71].
14. Avezum A., Makdisse M., Spencer F., et al. GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.
15. Thiemann D.R., Coresh J., Schulman S.P., et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation.* 2000;101:2239.
16. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. and participants of the RECORD registry. Registry RECORD. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the possibility of performing invasive coronary procedures. *Kardiologiya.* 2010;7:8-14. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Кардиология. 2010;7:8-14].
17. Budaj A., Briege D., Steg P. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2003;146(6):999-1006.
18. Konrat C., Bouton I., Trinquart L. et al. Underrepresentation of elderly people in randomized controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33559.
19. Van Spall H.G., Toren A., Kiss A., Fowler R.A. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA.* 2007;297(11):1233-40.

About the Authors:

Mikhail Yu. Gilyarov - MD, PhD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Maria O. Zheltoukhova - 6th year student, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ekaterina V. Konstantinova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

Marina D. Muxinova - 6th year student, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Lamia Sh. Muradova - 6th year student, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey P. Nesterov - MD, PhD, Head of Department of Resuscitation and Intensive Care for Patients with Myocardial Infarction, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov

Anna E. Udovichenko - MD, PhD, Head of Department of Interventional Radiology, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Associate Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Гильяров Михаил Юрьевич – д.м.н., зам. главного врача по терапевтической помощи ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Желтоухова Мария Олеговна – студентка 6 курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Константинова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Муксинова Марина Дамировна – студентка 6 курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Мурадова Ламия Шахид кызы – студентка 6 курса лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Нестеров Алексей Петрович – к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Удовиченко Анна Евгеньевна – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере специализированного амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование)

Сергей Борисович Фитилев, Ирина Ивановна Шкробнева,
Александр Владимирович Возжаев, Дарья Анатольевна Димитрова*

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

Цель. Оценить в динамике за 5 лет степень приверженности врачей специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы имеющим рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Материал и методы. В двухэтапное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование включены 752 пациента, впервые посетившие лечебное учреждение в 2006 г., и 825 пациентов – в 2011 г.

Результаты. На втором этапе исследования достоверно увеличился процент назначений врачами трех из четырех профилактических групп, показанных к приему пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (антиагреганты – 91,76%, бета-адреноблокаторы – 83,39%, статины – 69,45%). При оценке предписываемых доз лекарственных препаратов выявлено увеличение в числе назначений их более высоких доз (на втором этапе исследования ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут получали 75,32% пациентов, эналаприл в дозе 20 мг/сут – 30,45%, симва-статин и аторвастатин в дозе 20 мг/сут – 64,52% и 47,89%, соответственно).

Заключение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об увеличении степени приверженности врачей действующим рекомендациям по терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, уровень назначений остается неудовлетворительным, что требует дополнительной работы с врачами.

Ключевые слова: вторичная профилактика, антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, фармакоэпидемиология.

Для цитирования: Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В., Димитрова Д.А. Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере специализированного амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):171-177. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-171-177>

Secondary Prevention in Patients after Myocardial Infarction at Ambulatory Specialized Cardiology Institution (Pharmacoepidemiology Study)

Sergey B. Fitilev, Irina I. Shkrebneva, Aleksandr V. Vozzhaev, Darya A. Dimitrova*
Peoples' Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia,

Aim. To assess 5 years trend in level of doctor's adherence to actual guidelines on secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with a history of myocardial infarction in ambulatory specialized healthcare institution in Moscow.

Material and methods. There were 752 patients firstly visited healthcare institution in 2006 and 825 patients – in 2011. Their data was included in two-stage retrospective pharmacoepidemiology study.

Results. Prescription rate significantly increased for three of four prophylactic groups recommended for patients with a history of myocardial infarction (antiplatelets – 91.76%, beta-blockers – 83.39%, statins – 69.45%). When assessing prescribed doses of drugs, an increase in a number of their higher doses prescriptions was revealed (at the second stage of the study acetylsalicylic acid 100 mg/day received 75.32% of patients, enalapril 20 mg/day – 30.45%, simvastatin and atorvastatin 20 mg/day – 64.52% and 47.89% of patients, respectively).

Conclusion. Results showed growing level of doctor's adherence to actual recommendations on therapy and secondary prevention of cardiovascular diseases. Nevertheless, the level of adherence remains unsatisfactory and requires additional work with doctors.

Key words: secondary prevention, antiplatelets, statins, ACE inhibitors, beta-blockers, pharmacoepidemiology.

For citation: Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Dimitrova D.A. Secondary Prevention in Patients after Myocardial Infarction at Ambulatory Specialized Cardiology Institution (Pharmacoepidemiology Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):171-177. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-171-177

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dimitrova_88@mail.ru

Общеизвестно, что вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является ключевым компонентом в стратегии здравоохранения, направленной на снижение бремени болезни [1]. Настоящим вопросом практической медицины является эф-

фективность мер вторичной профилактики, особенно в свете прогноза экспертов о повышении смертности от ССЗ до 24,2 млн к 2030 г. [2].

В 2003 г. Wald и Law по результатам проведенного мета-анализа рандомизированных клинических и когортных исследований выявили, что сопутствующий прием профилактических групп препаратов может снижать относительный риск смертности от ССЗ на 80% по сравнению

Received / Поступила: 09.12.2016

Accepted / Принята в печать: 10.01.2017

с плацебо [3]. Важным шагом для достижения желаемого терапевтического эффекта является назначение оптимальных доз лекарственных препаратов выбранной профилактической группы [4]. Однако, несмотря на наличие убедительной доказательной базы, обосновывающей применение антиагрегантов, ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов и статинов в качестве средств вторичной профилактики, недавние исследования выявили существенные различия между рекомендуемой и предписываемой пациенту терапией [5,6].

Целью настоящего исследования является оценка в динамике за 5 лет степени приверженности врачей специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы имеющимся рекомендациям по профилактике ССЗ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы

Проведено двухэтапное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование на базе амбулаторного кардиологического специализированного учреждения г. Москвы. На первом этапе из случайно отобранных 6000 медицинских карт пациентов старше 30 лет, впервые посетивших лечебное учреждение в 2006 г., в анализ были включены 752 амбулаторные карты. На втором этапе из 3000 случайным образом отобранных карт пациентов старше 30 лет, посетивших лечебное учреждение в 2011 г., выбрали 825 карт. У всех включенных пациентов в медицинской документации присутствовал в анамнезе подтвержденный диагноз ИМ.

На обоих этапах исследования в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту пациента вносили информацию из медицинской документации больного, присваивая ему индивидуальный идентификационный номер. Предписываемая врачами кардиологического учреждения фармакотерапия была оценена на предмет ее соответствия актуальным рекомендациям по профилактике ССЗ среди пациентов, перенесших ИМ, а также выбора оптимальных дозировок конкретных лекарственных средств. К целевым изучаемым группам лекарственных средств относили антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины.

Доступная информация из индивидуальных регистрационных карт пациентов была перенесена в Базу данных MS Access, и в дальнейшем была проведена статистическая обработка при помощи программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Для количественных признаков были рассчитаны медианы, качественные показатели оценивали с помощью критерия χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Основные демографические и анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование, отражены в табл. 1.

Сравнение исследуемой популяции на обоих этапах исследования выявило достоверные изменения в

Table 1. Main demographic and anamnestic characteristics of patients

Таблица 1. Основные демографические и анамнестические характеристики пациентов

Параметр	2006 г. (n=752)	2011 г. (n=825)
Мужчины, n (%)	442 (58,78)	559 (67,76)
Женщины, n (%)	310 (41,22)	266 (32,24)
Возраст (медиана), лет	65	63,25
Инвалидность, n (%)	526 (69,95)	546 (66,18)
Количество перенесенных ИМ, n (%)		
1	656 (87,23)	687 (83,27)
2	83 (11,04)	110 (13,33)
3	10 (1,33)	23 (2,79)
4	3 (0,40)	4 (0,48)
5	0	1 (0,12)
Сопутствующие заболевания:		
Стабильная стенокардия, n (%)	640 (85,11)	624 (75,64)
Артериальная гипертония, n (%)	648 (86,17)	753 (91,27)*
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	443 (58,91)	654 (79,27)*
Атеросклероз сосудов головного мозга, n (%)	127 (16,89)	188 (22,79)
ОНМК, n (%)	57 (7,58)	62 (7,52)
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	16 (2,13)	47 (5,70)
Различные типы аритмий, n (%)	145 (19,28)	273 (33,09)*
Сахарный диабет, n (%)	95 (12,63)	164 (19,88)*
* $p < 0,05$ по сравнению с I этапом		
ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

структуре половой принадлежности пациентов. Среди пациентов отмечено увеличение доли мужчин (до 67,8%) и, соответственно, относительное снижение женщин через 5 лет. В исследовании большинство пациентов имели инвалидность. Важно отметить, что через 5 лет значимо чаще в качестве сопутствующих заболеваний у пациентов отмечали артериальную гипертонию, хроническую сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца и сахарный диабет. В течение 5-летнего периода обнаружены изменения в структуре популяции пациентов-посетителей амбулаторного специализированного звена, перенесших ИМ. Увеличение частоты сопутствующих заболеваний совместно с повышением общего числа перенесенных ИМ у пациентов может свидетельствовать о наблюдении врачами более тяжелой когорты пациентов на втором этапе исследования. Ввиду использования в исследовании единого дизайна и методологического подхода полученные различия в структуре популяции могут быть вызваны любыми другими внешними причинами, изучение которых не являлось целью исследования.

В исследуемой популяции в первую очередь анализировали частоту назначений рекомендуемых медицинским сообществом групп препаратов (рис. 1).

Выявлены значимые изменения частоты назначения трех (из четырех основных) профилактических групп лекарственных препаратов. Так, более чем в 2 раза увеличилось назначение статинов, существенно увеличилось – антиагрегантов и бета-адреноблокаторов. Частота применения ингибиторов АПФ практически не изменилась. Очевидные сдвиги в назначении статинов позволяют предположить о положительных изменениях в области профилактики атеросклероза у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Далее анализировали назначения конкретных препаратов и их доз внутри рекомендуемых групп. На втором этапе исследования обнаружены существенные изменения, связанные с введением в практику двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) (рис. 2).

Согласно актуальным рекомендациям ДАТ показана пациентам после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) в срок до 12 мес или после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В исследуемой популяции ДАТ получали 95 из 349 пациентов с перенесенным ОКС в 2010-2011 гг. (27,22%) и 65 из 110 пациентов с ЧКВ (59,1%). К сожалению, указания на продолжительность терапии содержались менее чем в 25% случаев (22,1% у пациентов с ИМ и 24,6% пациентов, подвергшихся реваскуляризации). На втором этапе исследования врачи чаще использовали комбинацию АСК+клопидогрел. Назначения АСК в виде монотерапии встречались значимо реже, а клопидогрела – чаще (рис. 2).

Назначения доз АСК на втором этапе исследования анализировали суммарно как в составе ДАТ (n=105), так и монотерапии (n=604). На втором этапе отмечено увеличение доли пациентов, которым назначалась АСК в дозе 100 мг/сут (75,32% против 58,47%), 75 мг/сут (6,77% против 1,09%) и 50 мг/сут (10,86% против 4,01%).

Динамика применения представителей группы бета-адреноблокаторов в течение 5 лет представлена на рис. 3.

На втором этапе исследования врачи значимо чаще рекомендовали препараты бисопролола и небиволола, а метопролол, атенолол и бетаксолол стали применять реже. Лидером назначений был бисопролол, на втором и третьем местах оставались метопролол и карведилол.

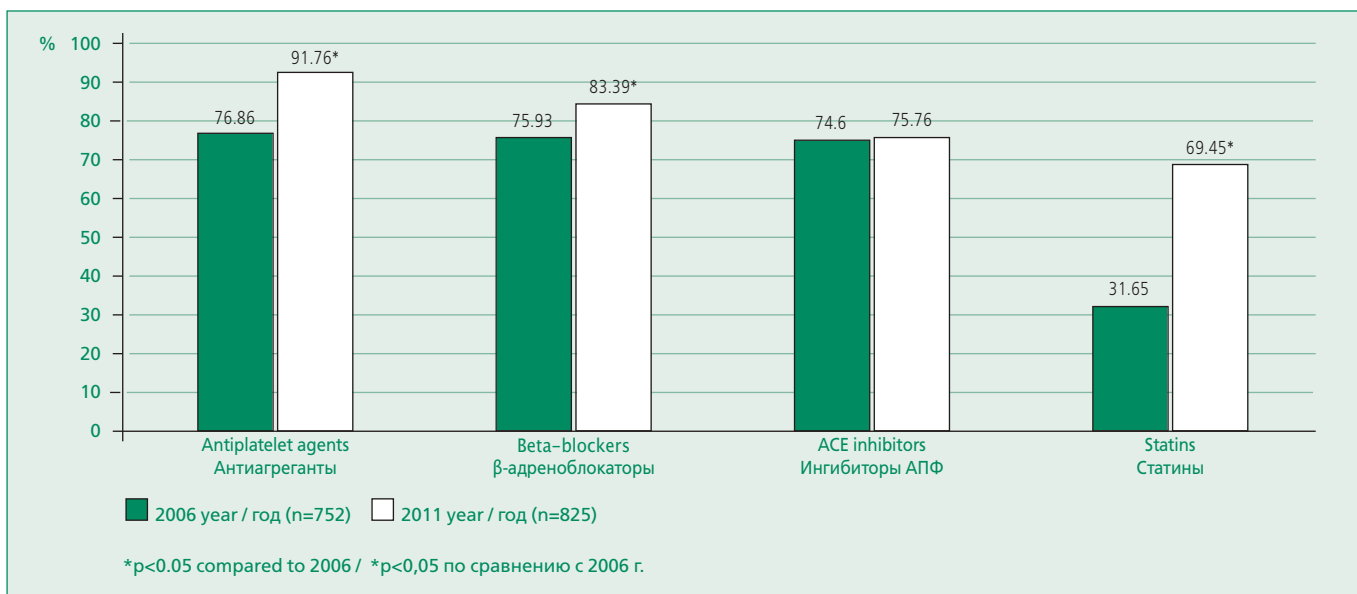


Figure 1. Frequency of prescribing the main groups of drugs to patients

Рисунок 1. Частота назначения основных групп препаратов пациентам

Secondary Prevention after Myocardial Infarction
Вторичная медикаментозная профилактика после инфаркта миокарда

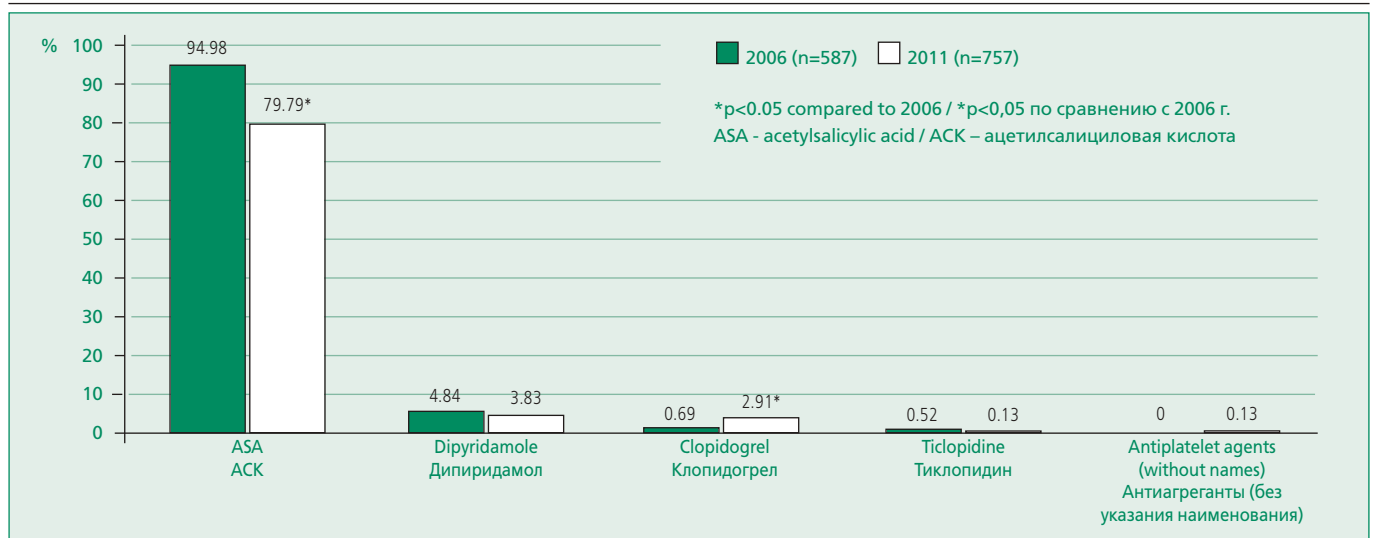


Figure 2. Frequency of prescriptions of various antiplatelet agents
 Рисунок 2. Частота назначений различных антиагрегантов

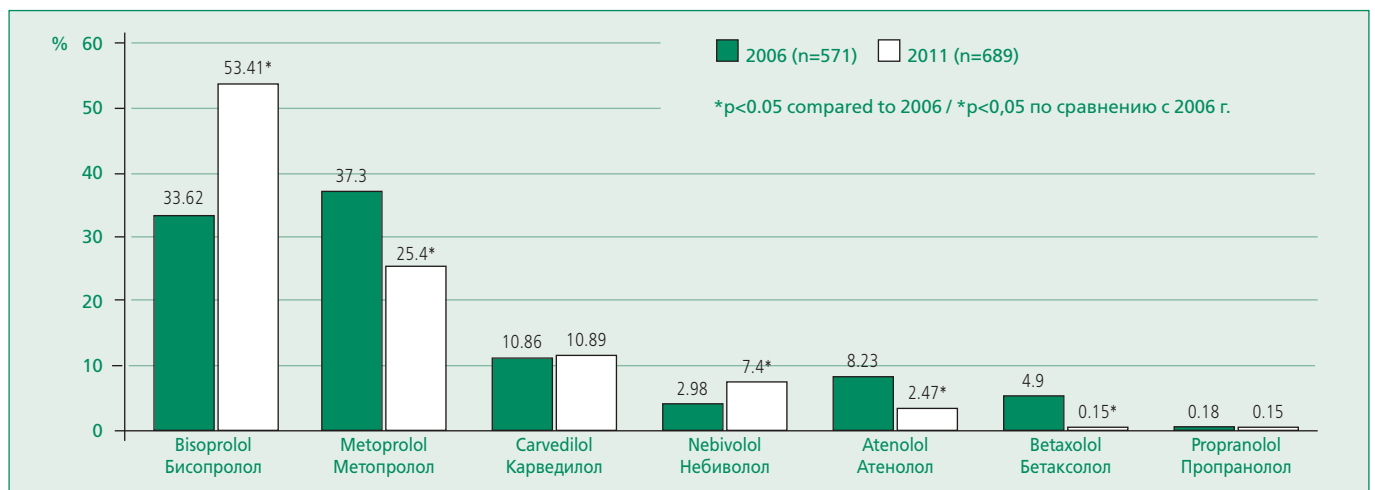


Figure 3. Frequency of prescriptions of various beta-blockers
 Рисунок 3. Частота назначений различных бета-адреноблокаторов

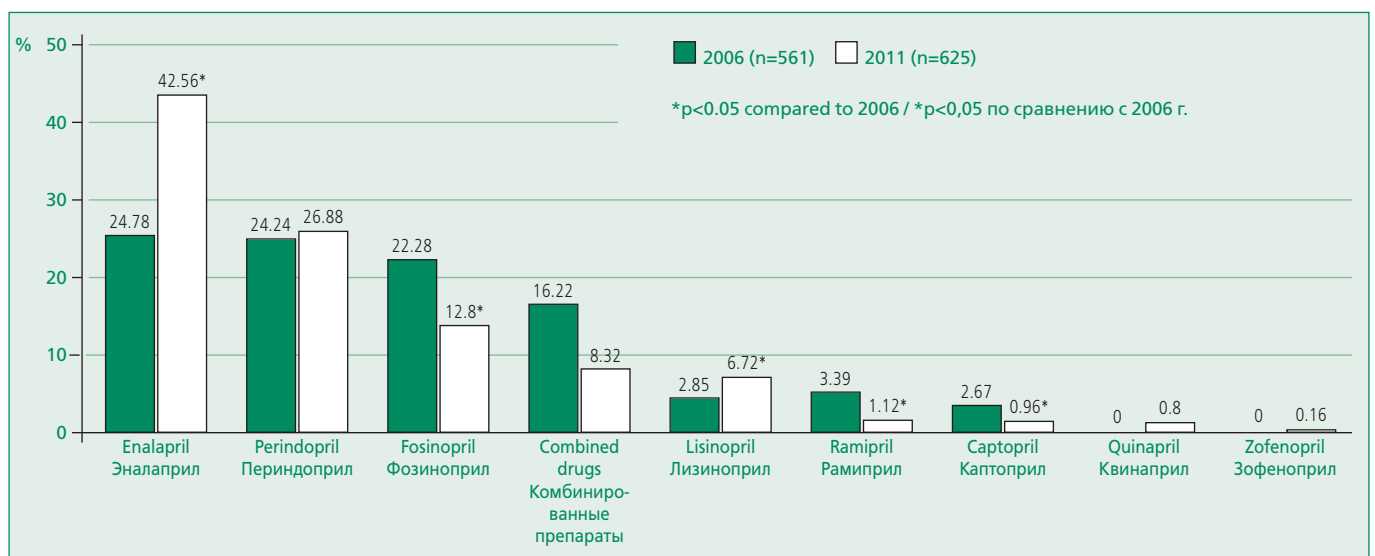


Figure 4. Frequency of prescriptions of various ACE inhibitors
 Рисунок 4. Частота назначений различных ингибиторов АПФ

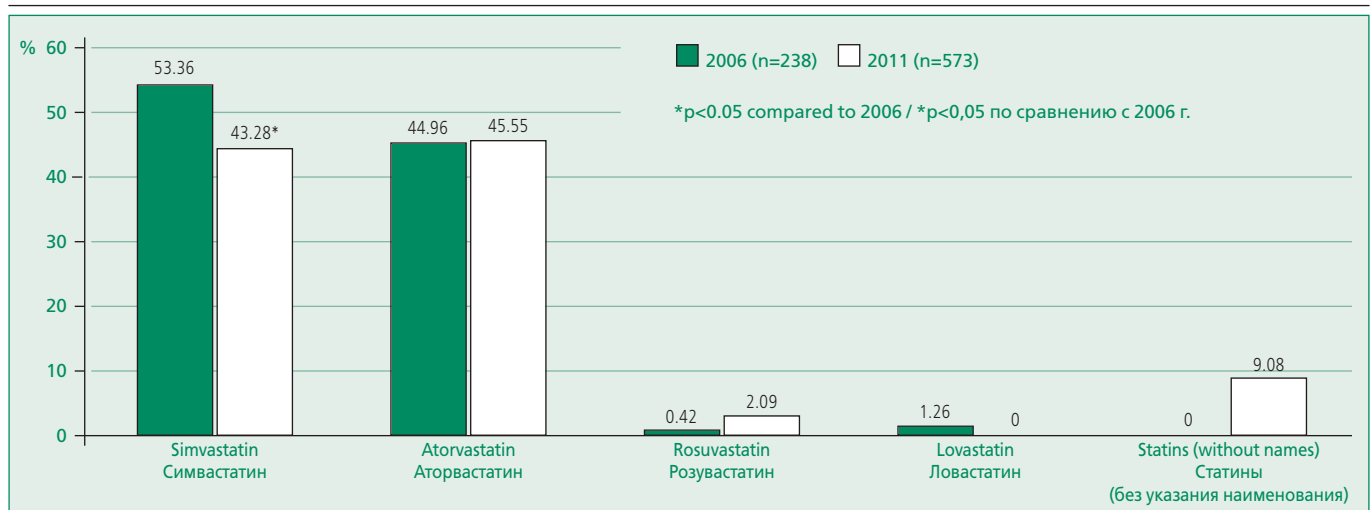


Figure 5. Frequency of prescriptions of various statins
Рисунок 5. Частота назначений различных статинов

Выявлено достоверное увеличение назначаемых доз бета-адреноблокаторов в 2011 г. по сравнению с 2006 г. Пациентам чаще стали рекомендовать бисопролол в дозе 10 мг/сут (8,97% против 1,04%; $p < 0,05$). Более чем в половине случаев врачи использовали дозу 5 мг/сут (51,36%) несмотря на то, что количество рекомендаций данной дозы значительно снизилось по сравнению с первым этапом исследования (51,36% против 64,58%; $p < 0,05$).

Назначение метопролола в дозе 100 мг/сут на втором этапе исследования было значимо чаще (21,71% против 0,47%; $p < 0,05$), доза 75 мг/сут назначалась в 2,29% случаев при отсутствии назначений данной дозы на первом этапе, а 50 мг/сут – соответственно, в 44% и 37,09% случаях.

Анализ применения ингибиторов АПФ выявил значимые изменения в частоте рекомендаций отдельных препаратов данной группы (рис. 4).

Так, в 2011 г. значимо чаще рекомендовали эналаприл и лизиноприл, а частота назначений каптоприла, фозиноприла и рамиприла снизилась ($p < 0,05$). Неизменной осталась частота назначений периндоприла.

Наиболее популярными из ингибиторов АПФ на втором этапе исследования были эналаприл и периндоприл, которые также чаще всего врачи рекомендовали пациентам в составе комбинированной терапии ($n=52$). Комбинация эналаприла с гидрохлортиазидом назначалась в 53,84% случаев, периндоприла с индапамидом – в 28,85%. Эналаприл использовали в суточных дозах 10 и 20 мг (33,46% и 30,45% назначений, соответственно), периндоприл рекомендовали 31,55% пациентов в суточной дозе 2,5 мг и 48,81% – в суточной дозе 5 мг. Важно отметить значимые изменения в частоте назначений более высоких доз эналаприла 20 мг/сут (30,45% против 12,23%; $p < 0,05$) и периндоприла аргинина 10 мг/сут (10,71% против 4,41%; $p < 0,05$).

Далее оценивали динамику частоты назначений различных статинов (рис. 5).

Отмечено значимое снижение частоты назначений симвастатина, хотя через 5 лет он продолжал относиться к числу часто рекомендуемых препаратов наряду с аторвастатином.

В 2011 г. отмечено увеличение частоты назначений препаратов в более высоких дозах. Симвастатин чаще назначали в дозе 20 мг/сут (64,52%; $p < 0,05$), аторвастатин в дозе 20 мг/сут (47,89%; $p < 0,05$), также появился аторвастатин в дозе 40 мг/сут (4,21%), который отсутствовал в медицинской документации первого этапа.

Обсуждение

Несмотря на сохраняющийся разрыв между реальной клинической практикой и рекомендуемой терапией с доказанной эффективностью, настоящее исследование выявило положительную динамику в назначении основных профилактических групп препаратов пациентам, перенесшим инфаркт миокарда. Однако удовлетворительной с точки зрения рекомендаций можно назвать только терапию антиагрегантами, которые получали более чем 90% пациентов. Частота назначений антиагрегантов совпадает с результатами исследования ПРОГНОЗ ИБС в 2010-2014 гг. [7] и российской части исследования CLARIFY (90%) [8]. Оценка продолжительности ДАТ пациентов после ОКС и ЧКВ (27,22% и 59,1% рекомендаций, соответственно) в нашем исследовании достаточно затруднительна, т.к. ее длительность врачи фиксировали не всегда. Это является критическим моментом, т.к. отсутствие четких указаний врача по приему ДАТ может свести ее пользу к нулю, а также привести к раннему прекращению приема терапии. Нельзя забывать об увеличении риска смертности среди больных при пропуске в приеме ДАТ даже в течение 5 дней [9].

По результатам исследования при назначении пациенту АСК преимущественно в дозировке 100 мг обнаружено увеличение частоты назначений препарата в суточной дозе 50 мг (4,01% – на первом этапе исследования, 10,86% – на втором этапе), которая не является рекомендованной и эффективной при ССЗ [10-12]. Результаты мета-анализа исследований по применению АСК показали зависимость снижения риска развития сердечно-сосудистых событий от принимаемой дозы АСК, однако прием АСК в суточной дозе <75 мг выявил меньший процент (13% к 32% при приеме АСК в дозе 75-150 мг) его снижения [13]. Если рекомендация малых доз АСК связана с риском развития нежелательных побочных реакций у пациентов, то встает вопрос о необходимости замены АСК на клопидогрел под наблюдением врача, особенно – с учетом наличия высокого уровня доказательства эффективности данной замены (1А).

Процент назначений препаратов группы бета-адреноблокаторов достаточно высок по сравнению с первым этапом исследования и похожими исследованиями [14]. В нашем исследовании количество назначений бисопролола возросло (53,41%), на втором и третьем местах по частоте рекомендаций были метопролол (25,4%) и карведилол (10,89%). Выбор лекарственных препаратов врачами соответствует действующим на момент второго этапа исследования стандартам [11,15,16]. Однако в единичных случаях (n=17) пациенты получали атенолол, который не рекомендован в качестве препарата, улучшающего прогноз жизни пациента [15].

Международные современные рекомендации подтверждают необходимость использования препаратов группы ингибиторов АПФ (класс рекомендаций 1, уровень доказательства А) у всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих нарушения функции левого желудочка, или при нормальной функции – сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения в функции почек) [17]. Однако актуальным остается вопрос рационального выбора конкретного препарата. Несмотря на доказанную эффективность приема у пациентов, перенесших ИМ, каптоприла, рамиприла, трандолаприла, эналаприла [12], лизиноприла, зофеноприла [16] представляет интерес частый выбор врачами (и не только в нашем исследовании [17]) периндоприла. Последний отсутствует в российских и зарубежных рекомендациях пациентам, перенесшим ИМ. Возможно предположить, что врачи руководствуются результатами исследования EUROPA, в котором было показано, что прием периндоприла в дозе 8 мг/сут (эквивалент периндоприла аргинина в дозе 10 мг) значительно снижает риск сердечно-сосудистой смерти, возникновения ИМ, остановки сердца. При этом по данным исследо-

вания препарат также эффективен и для группы пациентов, перенесших ИМ [8,18].

Рекомендации средних доз ингибиторов АПФ могут объясняться необходимостью титрации их до достижения целевой дозы.

Реже всего врачи рекомендовали прием статинов на обоих этапах исследования, несмотря на то, что результаты крупных международных клинических исследований (4S, LIPID, CARE, HPS, ASCOT-LLA) показали, что регулярный прием статинов снижает не только риск повторных сердечно-сосудистых событий, но и смертельного исхода [19]. Тем не менее, отмечены позитивные изменения по сравнению с ранее проведенными исследованиями, где процент назначения статинов был менее 50% [19,20,21]. В группе статинов чаще всего назначали симvastатин и аторvastатин. Важно отметить, что на втором этапе исследования никому из пациентов данные препараты не были рекомендованы в дозе 5 мг/сут, что выглядит обнадеживающим, так как на первом этапе исследования в единичных случаях симvastатин и аторvastатин были рекомендованы в дозе 5 мг/сут (0,79 и 0,93%, соответственно). Некоторое время назад было отмечено, что врачи назначают начальные дозы статинов во избежание развития побочных реакций [22], при этом эффективность данной терапии нельзя назвать высокой.

Учитывая проведение EUROASPIRE III (2006-2007) и EUROASPIRE IV (2012-2013) параллельно с первым и вторым этапами настоящего исследования, следует заметить, что назначение только двух групп препаратов сопоставимо на первом этапе нашего исследования и в российской когорте пациентов многоцентрового проекта: ингибиторов АПФ (74,6% и 75,2% на амбулаторном этапе EUROASPIRE III) и бета-адреноблокаторов (75,93% и 80,1% в EUROASPIRE III). Антиагреганты и статины назначали хотя и недостаточно по итогам EUROASPIRE III, но значительно чаще (91,3% и 56,8%, соответственно) [23]. Данные второго этапа нашего исследования согласуются с результатами общей выборки пациентов EUROASPIRE IV на этапе визита-интервью – по количеству назначений антиагрегантов (94% рекомендаций пациентам мужского пола и 92% – женского), β-адреноблокаторов (83%), ингибиторов АПФ (75%). Лишь по числу назначений статинов наблюдается различие (в рамках исследования EUROASPIRE IV данную группу препаратов назначали 85,7% пациентов) [24].

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об увеличении степени приверженности врачей действующим рекомендациям по терапии и профилактике ССЗ в отношении использования групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз жизни

пациента. Произошли достоверные изменения в сторону увеличения частоты назначений за 5-летний период практически всех групп препаратов: антиагреганты – 91,76%, статины – 69,45%, бета-адреноблокаторы – 83,39%, ингибиторы АПФ – 75,76%. Выявлена тенденция к назначению более высоких доз лекарственных средств. Тем не менее, уровень назначений остается неудовлетворительным, что требует дополни-

тельной работы с врачами по медикаментозным мерам профилактики у пациентов, перенесших ИМ.

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. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, et al. WHO study on Prevention of Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke (WHO-PREMISE). Bull World Health Organ. 2005;83(11):820-8.
2. Oganov R.G. Cardiovascular diseases at the beginning of XXI: medical, social, demographic aspects and ways of prophylaxis. Federal Reference. Zdravoohranenie Rossii. 2013;13:257-64. (In Russ.) [Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Федеральный справочник. Здравоохранение России. 2013;13:257-64].
3. Choudhry N.K., Avorn J., Antman E.M., et al. Should Patients Receive Secondary Prevention Medications for Free After A Myocardial Infarction? An Economic Analysis. Health Affairs 2007; 26(1): 186-94.
4. Arnold S.V., Spertus J.A., Masoudi F.A., et al. Beyond Medication Prescription as Performance Measures Optimal Secondary Prevention Medication Dosing After Acute Myocardial Infarction. JACC 2013;62(19):1791-801.
5. Mangiapane S., Busse R. Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction: the reality of care revealed by claims data analysis. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(50):856-62.
6. Kotseva K., Wood D., De Bucker G., et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet. 2009;373:929-40.
7. Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu. Study of a trend in the frequency of using main drug classes indicated for the treatment of patients with chronic coronary heart disease in 2004 to 2014. Data from the CHD prognosis registry. Klinitsist. 2016;1:29-35. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Изучение динамики частоты приема основных классов лекарственных препаратов, показанных при лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, с 2004 по 2014 г. Данные регистра прогноз ИБС. Клиницист. 2016;1:29-35].
8. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg P.G., Ford I. Coronary heart disease in Russia: today's reality evidenced by the international CLARIFY registry. Kardiologiia. 2013;53(8):28-33. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стер Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33].
9. Rinfret S., Rodes-Cabau J., Bagur R., et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. Heart. 2013;99:562-9.
10. Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu., Khoseva E.N., Kiseleva N.V. Efficacy and safety of acetylsalicylic acid in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;2:205-10. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Хосева Е.Н. и др. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;(2):205-10].
11. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. J Am Coll Cardiol. 2011;58(23):2432-46.
12. National guidelines on cardiovascular prevention (2011). Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf. Checked by March 30, 2017. (In Russ.) [Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (2011). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf. Проверено 30.03.2017].
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.
14. Kurochkina O.N., Khohlov A.L., Boyankova N.M. Pharmacoeconomics of physicians' indications in patients with postinfarction atherosclerosis. Farmacoekonomika. 2012;5(2):37-9. (In Russ.) [Курочкина О.Н., Хохлов А.Л., Боянкова Н.М. Фармакоэпидемиология врачебных назначений постинфарктного кардиосклероза. Фармакоэкономика. 2012;5(2): 37-9].
15. National recommendations for rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases (2009). Available at: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/recommendaciifarma.doc>. Checked by March 30, 2017. (In Russ.) [Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (2009). Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/recommendaciifarma.doc>. Проверено 30.03.2017].
16. Efficacy and safety drug therapy for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular diseases. SSC guidelines (2011). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(5) suppl:2-72. (In Russ.) [Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК (2011). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(5) приложение:2-72].
17. Martsevich S.Yu. The use of angiotensin converting enzyme inhibitors after myocardial infarction. What do evidence-based medicine data speak for? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(5):673-84. (In Russ.) [Марцевич С.Ю. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(5):673-84].
18. Kislyak O.A., Kasatova T.B. Drug therapy after myocardial infarction. Lechebnoe Delo. 2006;3:35-40. (In Russ.) [Кисляк О.А., Касатова Т.Б. Медикаментозная терапия после перенесенного инфаркта миокарда. Лечебное Дело. 2006;3:35-40].
19. Puchinyan N.F., Dovgalevskiy Ya.P., Panina A.V. Up to date statins in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(4):538-43. (In Russ.) [Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Панина А.В. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(4):538-43].
20. Susenkov A.V., Zubareva M.Yu., Deev A.D., et al. Main results from Moscow Statin Survey, MSS. Serdtse. 2006;6:324-8. (In Russ.) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце. 2006;6:324-8].
21. Shalnova S.A., Deev A.D. High-risk patient characteristics. Results of the OSCAR-2006 Study: epidemiological part. Russkii Meditsinskii Zhurnal. 2007;9:757. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР-2006. Русский Медицинский Журнал. 2007; 9:757].
22. Meshkov A.N. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin compared with other statins. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(5):691-3. (In Russ.) [Мешков А.Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):691-3].
23. Pogosova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E., et al. Monitoring of secondary prevention of ischemic heart disease in Russia and European countries: results on international multicenter study EUROASPIRE III. Kardiologiia. 2011;1:34-40. (In Russ.) [Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. Кардиология. 2011;1:34-40].
24. Kotseva K., Wood D., Bacquer D., et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(6):636-48.

About the Authors:

Sergey B. Fitilev - MD, PhD, Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia

Irina I. Shkrebnova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia

Aleksandr V. Vozzhaev - PhD (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia

Darya A. Dimitrova - PharmD, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia

Сведения об авторах:

Фитилев Сергей Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН

Шкребнева Ирина Ивановна – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН

Возжаев Александр Владимирович – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН

Димитрова Дарья Анатольевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института РУДН

Модели риска неблагоприятных исходов по результатам стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в сочетании с неинвазивным исследованием коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца

Анжела Валентиновна Загатина^{1*}, Надежда Тимофеевна Журавская¹,
Сергей Анатольевич Сайганов²

¹ Кардиоцентр «Медика». Россия, 192283, Санкт-Петербург, ул. Дегтярная, 23

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Развитие ультразвуковых методов неинвазивной визуализации коронарных артерий позволяет проводить точную диагностику ишемической болезни сердца (ИБС) в обычной клинической практике. Однако в мировой литературе до сих пор отсутствуют данные прогностического значения, полученные из комплексного анализа нарушений сократимости и параметров коронарного кровотока во время тестов с физической нагрузкой.

Цель. Создать модели риска неблагоприятных исходов у пациентов с установленной или предполагаемой ИБС на основе параметров теста с физической нагрузкой с неинвазивным исследованием коронарного кровотока.

Материал и методы. В анализ включены данные 689 человек, направленных на стресс-эхокардиографический тест с физической нагрузкой с диагностированной или предполагаемой ИБС с удовлетворительной визуализацией передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) во время стресс-эхокардиографии. Всем пациентам выполнялась стресс-эхокардиография на горизонтальном велоэргометре. В состоянии покоя и на пике нагрузки регистрировался коронарный кровоток в средней трети ПМЖА; с помощью доплерографии вычисляли величину коронарного резерва. В течение трех лет проводилось наблюдение за пациентами. На основе данных стресс-эхокардиографии с параметрами коронарного кровотока были созданы модели дальнейших неблагоприятных исходов.

Результаты. В исследовании созданы три модели, учитывающие факторы, связанные с дальнейшей смертностью, смертностью/инфарктом миокарда, с суммой неблагоприятных исходов. Данные модели делят когорту пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС на группы низкого, среднего и крайне высокого рисков. Факторами, связанными с риском смерти, явились: возраст >56 лет, мощность нагрузки <100 Вт, наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения огибающей артерии исходно и во время нагрузки, разница скоростей кровотока в ПМЖА <10 см/с, коронарный резерв ПМЖА <2. Модель риска смерти, учитывающая эти факторы, предполагает деление пациентов на группу низкого риска при наличии не более 2 факторов – смертность 0,6% за 3 года, среднего риска – от 2 до 4 факторов – смертность 1,8%, высокого риска от 5 и более факторов – смертность 10,3% в течение 3 лет.

Заключение. У пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС исследование коронарного кровотока во время стресс-эхокардиографии в дополнение к анализу сократимости левого желудочка способствует определению прогноза дальнейших неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, визуализация коронарных артерий, коронарный резерв, эхокардиография с физической нагрузкой, скорости коронарного кровотока, математическая модель риска.

Для цитирования: Загатина А.В., Журавская Н.Т., Сайганов С.А. Модели риска неблагоприятных исходов по результатам стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в сочетании с неинвазивным исследованием коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):178-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-178-183>

Models of Major Adverse Cardiac Event Risk Using Results of Exercise Stress Echocardiography with Noninvasive Coronary Artery Flow Assessment in Patients with Ischemic Heart Disease

Angela V. Zagatina^{1*}, Nadezhda T. Zhuravskaya¹, Sergey A. Sayganov²

¹ Cardiology Center "Medika". Degtyarnaya ul. 23, St. Petersburg, 192283 Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, St. Petersburg, 191015 Russia

Ultrasound non-invasive coronary artery imaging contributes to the diagnosis of ischemic heart disease (IHD) in clinical practice. However, data of the prognostic value obtained from a complex analysis of contractility disorders and coronary blood flow parameters during exercise tests in the world literature are still not available.

Aim. To develop risk models for adverse outcomes in patients with probable or definite IHD based on the results of a stress test with a noninvasive coronary blood flow study.

Material and methods. Medical data of 689 patients with probable or definite IHD who underwent stress echocardiography with satisfactory visualization of the anterior interventricular artery (AIVA) were included in the analysis. All patients had stress echocardiography on a horizontal bicycle ergometer. Registration of coronary blood flow in the middle third of the AIVA was performed at rest and at the peak of the load with calculation of the coronary reserve value. Further patient follow-up lasted 3 years. Models of further negative outcomes were developed on the basis of the stress echocardiography results and of coronary blood flow parameters.

Results. Three models that take into account the factors associated with further mortality, mortality/myocardial infarction and sum of negative outcomes were developed in the study. These models divide a cohort of patients with probable or definite IHD into groups of low, medium and very high

risks. Factors associated with the risk of death include: age >56 years, load power <100 W, breach of contractility in the blood supply zone of the circumflex artery initially and during exercise, the difference in blood flow velocities in the AIVA <10 cm/s, coronary reserve of AIVA <2. The risk model of death, taking into account these factors, suggests dividing patients into low-risk group if there are ≤2 factors (mortality 0.6% for 3 years), medium risk – from 2 to 4 factors (mortality 1.8%), high risk – ≥5 factors (mortality 10.3% for 3 years).

Conclusion. The study of coronary blood flow during stress echocardiography in addition to the analysis of left ventricular contractility in patients with probable or definite IHD contributes to determine the prognosis of further negative outcomes.

Keywords: stress echocardiography, coronary artery imaging, coronary reserve, echocardiography stress test, coronary blood flow velocity, mathematical risk model.

For citation: Zagatina A.V., Zhuravskaya N.T., Sayganov S.A. Models of Major Adverse Cardiac Event Risk Using Results of Exercise Stress Echocardiography with Noninvasive Coronary Artery Flow Assessment in Patients with Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2): 178-183. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-178-183

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zag_angel@yahoo.com

Received / Поступила: 26.12.2016

Accepted / Принята в печать: 30.01.2017

Техническое усовершенствование ультразвуковых систем на сегодняшний день позволяет исследовать коронарные артерии неинвазивно без лучевой нагрузки. Недавно появилась ультразвуковая методика, позволяющая с высокой степенью чувствительности выявлять анатомические и функциональные дефекты коронарного русла при проведении тестов с фармакологическими пробами. Действительно, проведение теста с дипиридамом, аденозином или добутамином сочетает визуализацию нарушений сократимости сердца одновременно с оценкой изменений внутрисосудистой гемодинамики коронарных артерий [1-2]. Данный метод не только хорошо сопоставим с инвазивными методами диагностики поражения артерий, но и имеет собственную прогностическую ценность [3-5], в том числе – вне зависимости от данных инвазивных диагностических процедур [6]. Серьезным недостатком метода является применение фармакологических агентов. Это ограничивает доступность, увеличивает стоимость, но главное – значительно повышает опасность осложнений [7, 8]. В связи с меньшим риском осложнений большая часть международных экспертов рекомендует отдавать предпочтение тесту с физической нагрузкой для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) [9]. Вместе с тем ряд экспертов в связи с большей диагностической и прогностической ценностью, рекомендуют «двойной тест» [7], в котором осуществляется не только оценка сократимости, но и неинвазивно оценивается коронарный кровоток. Однако прогностическая связь изменений неинвазивного исследования коронарного резерва по скоростным параметрам кровотока в артериях сердца во время проб с физической нагрузкой исследована не была. Учитывая прогностическую значимость самой толерантности к физической нагрузке, высокую чувствительность и прогностическую точность традиционной стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой, остается неясным вопрос, добавляет ли информация об изменениях скоростных параметров кровотока, как ми-

нимом, одной артерией сердца, прогностической точности для предсказания неблагоприятных исходов пациентов с ИБС.

Цель исследования: создать модели риска неблагоприятных исходов у пациентов с установленной или предполагаемой ИБС на основе параметров теста с физической нагрузкой с неинвазивным исследованием коронарного кровотока.

Материалы и методы

Подробное описание группы и первичные результаты представлены ранее [10]. В данной работе были исследованы модели риска.

В исследовании были включены данные «всех подряд» пациентов, направленных на стресс-эхокардиографический тест с физической нагрузкой с диагностированной (56%) или предполагаемой ИБС (44%) с удовлетворительной визуализацией передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) во время стресс-эхокардиографии. Всего исходно в проспективное исследование было включено 739 человек.

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Всем пациентам выполняли стресс-эхокардиографию по рекомендованным методикам [7] с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре в положении полулежа с левым поворотом на 10-45°. Электрокардиограмму в 12 стандартных отведениях регистрировали в течение всей пробы, артериальное давление измеряли на каждой ступени.

Исследование коронарного резерва. По умолчанию использовали вкладку «Coronary» с заводскими настройками системы, которые незначительно модифицировали для оптимизации визуализации передней межжелудочковой артерии. Контрольный объем импульсно-волнового доплера был равен 2 мм. Визуализацию передней межжелудочковой артерии до нагрузки проводили в режиме цветовой доплерографии в модифицированной парастернальной позиции, ко-

торая находилась между стандартной позицией по длинной оси и верхушечной трех- четырехкамерной позициями. Таким образом, осуществляли поиск передней межжелудочковой борозды. До нагрузки визуализировали срединную часть передней межжелудочковой артерии в режиме цветовой доплерографии, а затем записывали спектр кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии.

Регистрацию прироста кровотока проводили на пике нагрузки. Измеряли максимальную диастолическую скорость, вычисляли разность скоростей на пике нагрузки и до нагрузки, также показатель коронарного резерва, который равнялся частности: делимое – величина диастолической скорости на пике нагрузки, делитель – величина диастолической скорости до нагрузки. Измерение скоростей коронарного кровотока также проводилось в ПМЖА.

Сбор информации по клиническим исходам пациентов проводился в среднем через 36,6 мес. Неблагоприятными конечными точками считали: инфаркт миокарда, остановку кровообращения с успешной сердечно-легочной реанимацией, операции реваскуляризации миокарда – стентирование и аортокоронарное шунтирование. Чтобы избежать ошибок в классификации смертности, учитывалась смерть от любых причин [11].

Статистический анализ. В работе использованы методы, рекомендованные для анализа медико-биологических выборок [12]. Для обработки данных использовались статистические пакеты Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и MedCalc Statistical Software 14.8.1 (MedCalc Software, Бельгия). Сравнение пропорций проводилось с помощью хи-квадрат теста и способа Фишера. Основным методом определения предикторов неблагоприятных исходов был однофакторный анализ и многофакторный анализ Кокса. Модели риска формировались на основании суммы неблагоприятных факторов – суммарного балла риска, получаемого путем сложения факторов, находящихся в «неблагоприятной» зоне. Граница количественных факторов была получена с помощью многофакторного метода «классификационных деревьев».

Результаты

Клиническая характеристика группы. За трехлетний период связь с 50 пациентами была потеряна. Таким образом, в окончательный анализ вошли данные 689 человек (93% общей группы; 449 мужчин и 240 женщин). Средний возраст группы составил 56 ± 9 лет. Артериальная гипертензия была диагностирована у 555 человек (81%), сахарный диабет – у 95 (14%), стенокардия напряжения – у 273 пациентов (40%), инфаркт миокарда в анамнезе – у 281 человека (41%). Стентирование коронарных артерий ранее перенесли 69 человек (10%), АКШ – 28 пациентов (4%).

Прогностическая модель риска смерти. В процессе многофакторного анализа были выявлены показатели, имеющие независимое прогностическое значение предсказания смертности больных: возраст пациентов, нарушения сократимости в зоне кровоснабжения огибающей артерии до нагрузки и после нагрузки, максимальная мощность выполненной нагрузки, разница скоростей кровотока в ПМЖА на пике и до нагрузки, коронарный резерв ПМЖА. Комплексная модель оценки риска смерти нами была получена на основе суммарного балла риска (СБР). В процессе формирования модели произведен переход от количественного выражения возраста, максимальной мощности выполненной нагрузки, разницы скоростей в ПМЖА на пике и до нагрузки, коронарный резерв ПМЖА к определению неблагоприятных зон (интервалов значений) этих факторов (табл. 1).

Для комплексной оценки риска смерти сформирован СБР. Данный параметр представляет собой арифметическую сумму соответствующих значений выделенных показателей у конкретных пациентов, находящихся в неблагоприятной зоне. В группе умерших пациентов СБР был значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с выжившими. В процессе анализа частот смерти и характеристик СБР выделено три уровня значения риска смерти: 0–2 балла – низкая вероятность смерти, 3–4 балла – увеличение риска смерти, >4 баллов – значительный риск смерти. Соответствующие частоты исходов представлены в табл. 2. Имеются значимые ($p < 0,001$) различия частот смерти при разных уровнях СБР.

Прогностическая модель риска последующего события смерть/инфаркт миокарда. Были выявлены показатели, оказывающие существенное влияние на смерть и/или инфаркт миокарда больных: максимальная частота сердечных сокращений в процессе нагрузки, ишемический тест, нарушения сократимости после нагрузки в зоне кровоснабжения ПМЖА, огибающей артерии, правой коронарной артерии, скорость кровотока до нагрузки в ПМЖА, коронарный резерв ПМЖА.

Table 1. Negative factors associated with mortality
Таблица 1. Неблагоприятные факторы, связанные со смертностью

Фактор	Неблагоприятная зона
Возраст, лет	>56
Мощность нагрузки, Вт	≤ 100
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ОА до нагрузки	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ОА при нагрузке	Да
Разница скоростей в ПМЖА на пике и до нагрузки, см/сек	<10
Коронарный резерв ПМЖА	<2
ОА – огибающая артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия	

Table 2. The outcomes rates for different levels of total risk score

Таблица 2. Частота исходов при различных уровнях суммарного балла риска

Уровни СБР	Смерть – нет		Смерть – да		Всего
	N	%	N	%	
0-2 балла	314	99,37%	2	0,63%	316
3-4 балла	160	98,16%	3	1,84%	163
>4 баллов	52	89,66%	6	10,34%	58
Всего	526	97,95%	11	2,05%	537

СБР – суммарный балл риска

Комплексная модель оценки риска смерти/инфаркта миокарда нами была получена на основе суммарного балла риска (СБР2). Пороговые значения показаны в табл. 3. В группе пациентов с суммарной точкой смерть/инфаркт миокарда СБР2 значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе без данных событий.

В процессе анализа частот смерть/инфаркт миокарда и характеристик СБР2 выделено четыре уровня значения смерть/инфаркт миокарда. В данном случае значительная доля пациентов имела СБР2=0, и при этом у них у всех не было смерти/инфарктов миокарда: 0 баллов

– нет смерти/инфарктов миокарда, 1-3 балла – невысокая вероятность смерти/инфарктов миокарда, 4-5 баллов – увеличение риска смерти/инфарктов миокарда, >5 баллов – значительный риск смерти/инфарктов миокарда. Соответствующие частоты исходов показаны в табл. 4. Имеются значимые ($p < 0,001$) различия частот смерти/инфарктов миокарда при разных уровнях СБР2.

Прогностическая модель риска неблагоприятных исходов. Были выявлены показатели, оказывающие существенное влияние на суммарную точку неблагоприятных событий. Данными показателями были: возраст, пол, максимальная частота сердечных сокращений на нагрузке, появление стенокардии во время нагрузки, ишемический тест, нарушения сократимости при нагрузке в зонах ПМЖА, огибающей артерии, правой коронарной артерии, коронарный резерв ПМЖА. Комплексная модель оценки риска неблагоприятных событий была получена на основе суммарного балла риска (СБР3). Пороговые значения также совпадали со значениями, полученными в предыдущих моделях, что подтверждает их эффект и свидетельствует о четкой границе патологических изменений. Пороговые значения представлены в табл. 5. В группе с неблагоприятными исходами СБР3 была значимо ($p < 0,001$) выше. В процессе анализа частот неблагоприятных исходов и характеристик СБР3 выделено три уровня значения неблагоприятных исходов: 0-2 балла – низкая вероятность неблагоприятных исходов, 3-5 баллов – увеличение риска неблагоприятных исходов, >5 баллов – значительный риск неблагоприятных исходов. Соответствующие частоты исходов показаны в табл. 6. Имеются значимые ($p < 0,001$)

Table 3. Threshold values of negative factors associated with the subsequent cumulative point (death/myocardial infarction)

Таблица 3. Пороговые значения неблагоприятных факторов, связанных с последующей суммарной точкой (смерть/инфаркт миокарда)

Фактор	Неблагоприятная зона
Пиковая ЧСС, уд/мин	<105
Ишемический тест	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ПМЖА во время нагрузки	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ОА во время нагрузки	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ПКА во время нагрузки	Да
Скорость кровотока в ПМЖА в покое, см/сек	>63
Коронарный резерв ПМЖА	<2

ЧСС – частота сердечных сокращений, ОА – огибающая артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Table 4. The outcomes rates for different levels of total risk score-2

Таблица 4. Частота исходов при различных уровнях суммарного балла риска-2

Уровни СБР2	Смерть/ИМ		Смерть/ИМ		Всего
	N	%	N	%	
0 баллов	106	100,00%	0	0,00%	106
1-3 балла	213	97,71%	5	2,29%	218
4-5 баллов	112	78,87%	30	21,13%	142
Больше 5 баллов	20	36,36%	35	63,64%	55
Всего	451	86,56%	70	13,44%	521

СБР – суммарный балл риска, ИМ – инфаркт миокарда

различия частот неблагоприятных исходов при разных уровнях СБРЗ.

Обсуждение

В исследовании получены три математических модели прогнозирования дальнейших исходов при проведении традиционной стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой, дополненной исследованием коронарного кровотока в ПМЖА. Три модели включают в себя прогнозирование исходов пациентов с ИБС: суммарная точка неблагоприятных событий и, дополнительно, как наиболее значимая с клинической точки зрения – модель риска смерти и смерти/инфаркта миокарда.

В последние 5-10 лет в кардиологии появились новые данные, свидетельствующие о значительном вкладе неинвазивно измеренных параметров коронарного кровотока в определении ближайшего и отдаленного прогноза пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС. Чаще всего с прогностической целью использовался коронарный резерв ПМЖА, как правило, с учетом наибольшей площади кровоснабжения этой артерии и прогностической значимости при поражении

по данным коронарографии ствола левой коронарной артерии или непосредственно ПМЖА [9, 13, 14]. Данные параметры были исследованы только для тестов с фармакологическими препаратами. В одной из крупных работ на выборке более 500 человек с ИБС было выявлено, что сниженное значение коронарного резерва ПМЖА является параметром, наиболее точно предсказывающим неблагоприятные исходы в течение 1 года [15]. При этом другие показатели (степень индуцированной ишемии, наличие стенозов по данным коронарографии, предшествующие инфаркты миокарда) не влияли на значимость предсказательной способности коронарного резерва. У пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС на крупной выборке более 1100 человек, направленных с диагностической целью для проведения теста с дипиридамолом, было продемонстрировано дополнительное прогностическое значение коронарного резерва ПМЖА для предсказания неблагоприятных исходов в течение 3 лет. Это было выявлено как для положительных, так и для отрицательных (неишемических) тестов [16]. Действительно, коронарный резерв ПМЖА < 1,9-2,0 предопределяет более высокую годовую летальность вне зависимости от возраста, пола, фракции выброса, наличия ИБС в анамнезе на момент теста, диабета и АГ.

В нашем исследовании были получены модели при наиболее безопасном виде теста – рутинной стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой [7, 8, 17] в сочетании параметров коронарного кровотока. Обращает на себя внимание, что положительный (ишемический) тест не имел значимого значения при прогнозировании смерти. Возможно, это связано с тем, что при положительном тесте всем пациентам было рекомендовано проведение операции реваскуляризации, что могло значимо уменьшить частоту данного исхода. Независимым предиктором смерти был коронарный резерв ПМЖА. Модель риска смерти, учитывающая 6 факторов, предполагает деление пациентов на группу низкого риска смерти – 0,6% за 3 года, среднего риска – 1,8%, а при наборе 5 и более факторов предполагала летальность более 10% в течение 3 лет, что является зоной крайне высокого риска по современным представлениям [9]. Моделью прогнозирования,

Table 5. Threshold values of negative factors associated with the subsequent cumulative point of unfavorable events

Таблица 5. Пороговые значения неблагоприятных факторов, связанных с последующей суммарной точкой неблагоприятных событий

Фактор	Неблагоприятная зона
Пол	Мужской
Возраст, лет	>56
Пиковая ЧСС, уд/мин	<105
Ишемический тест	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ПМЖА во время нагрузки	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ОА во время нагрузки	Да
Наличие нарушений сократимости в зоне кровоснабжения ПКА во время нагрузки	Да
Коронарный резерв ПМЖА	<2
ЧСС – частота сердечных сокращений, ОА – огибающая артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ПКА – правая коронарная артерия	

Table 6. The outcomes rates for different levels of total risk score-3

Таблица 6. Частота исходов при различных уровнях СБРЗ

Уровни СБР	Неблагоприятные события – Нет		Неблагоприятные события – Да		Всего
	N	%	N	%	
0-2 балла	180	98,90%	2	1,10%	182
3-5 баллов	148	80,87%	35	19,13%	183
Больше 5 баллов	59	36,20%	104	63,80%	163
Всего	387	73,30%	141	26,70%	528
СБР – суммарный балл риска					

которую можно рекомендовать в рутинной клинической практике в силу простоты и наибольшей точности, является суммарный балл риска для предсказания смерти/инфарктов миокарда. Так, отсутствие всех 7 факторов риска соответствовало в исследуемой группе 0% летальности и 0% последующих инфарктов миокарда в течение 3 лет. Таким образом, данную группу пациентов можно признать группой наименьшего дальнего риска, как минимум, в течение последующих 3 лет, тогда как 6 факторов из данного перечня соответствовали более чем 300-кратному увеличению риска смерти/инфарктов миокарда: в группе пациентов с 6 и более факторами данной точки достигли 64% пациентов. В этот перечень факторов риска входят дополняющие друг друга нарушения сократимости и скоростные параметры кровотока в ПМЖА [9].

Общая модель всех неблагоприятных исходов также состоит из ряда факторов, включающих в себя традиционные и новые параметры скоростей кровотока. Пациенты, имеющие 2 и менее баллов из 9, прогнозируемо относятся к группе низкого риска с 0,4% общих неблагоприятных событий в год, тогда как имеющие более 5

баллов относятся к группе крайне высокого риска с 22% вероятностью неблагоприятных исходов в год. Таким образом, сочетание традиционных и новых факторов при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой дает наиболее полную информацию по дальнейшему прогнозу пациентов с предполагаемой или установленной ИБС, и может быть рекомендовано для использования в рутинной практике.

Заключение

Математические модели прогнозирования при проведении традиционной стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой, дополненной исследованием коронарного кровотока в ПМЖА, позволяют определить риск дальнейших неблагоприятных исходов у пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС.

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. Boshchenko A.A., Vrublevskiy A.V. Coronary flow reserve for major coronary artery significant stenosis diagnostics: a transthoracic ultrasound study. *Patologiya Kровообrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2010;4:104-6. (In Russ.) [Бощенко А.А., Врублевский А.В. Коронарный резерв в диагностике гемодинамически значимых стенозов магистральных коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия*. 2010;4:104-6].
2. Boshchenko A.A., Vrublevskiy A.V., Karpov R.S. Transthoracic dopplerographic assessment of the relative coronary reserve in the norm and in the presence of isolated hemodynamically significant stenoses of the left anterior descending coronary artery. *Kardiologiya* 2012;52(4):10-9. (In Russ.) [Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальная доплерографическая оценка относительного коронарного резерва в норме и при диагностике изолированных гемодинамически значимых стенозах передней нисходящей коронарной артерии. *Кардиология*. 2012;52(4):10-9].
3. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1354-61.
4. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:653-60.
5. Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., et al. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99:1154-8.
6. Taqueti V.R., Hachamovitch R., Murthy V.L., et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131:19-27.
7. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-37.
8. Varga A., Garcia M.A., Picano E. International Stress Echo Complication Registry. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98:541-3.
9. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:e44-e164.
10. Zagatina A., Zhuravskaya A. The additive prognostic value of coronary flow velocity reserve during exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; Aug 7. pii: jew164.
11. Lauer M.S., Blackstone E.H., Young J.B., et al. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:618-20.
12. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. 7th Ed. San Francisco, CA: McGraw-Hill Education; 2011.
13. 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;34:2949-3003.
14. Trappe J., Lichtlen P.R., Klein H., et al. Natural history of single vessel disease: risk of sudden coronary death in relation to coronary anatomy and arrhythmia profile. *Eur Heart J*. 1989;10:514-24.
15. Puddu P.E., Mariano E., Voci P., Pizzuto F. Prediction of long-term ischemic events by noninvasively assessed coronary flow reserve. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13:483-90.
16. Rigo F., Sicari R., Gherardi S., et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J*. 2008;29(1):79-88.
17. Cerqueira M.D., Verani M.S., Schwaiger M., et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:384-9.

About the Authors:

Angela V. Zagatina - MD, PhD, Doctor of Functional Diagnostics, Chief Medical Officer of Cardiology Center "Medika"

Nadezhda T. Zhuravskaya - MD, PhD, Doctor of Functional Diagnostics, Cardiology Center "Medika"

Sergey A. Sayganov - MD, PhD, Head of Chair of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Сведения об авторах:

Загати́на А́нже́ла Ва́ленти́новна – к.м.н., врач функциональной диагностики, главный врач кардицентра «Медика»

Журавская Надежда Тимофеевна – к.м.н., врач функциональной диагностики кардицентра «Медика»

Сайганов Сергей Анатольевич – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы

Юрий Александрович Васюк¹, Валерий Валерьевич Несветов^{1*},
Евгений Леонидович Школьник¹, Леонид Донович Школьник²,
Геннадий Валентинович Варлан², Геннадий Ефимович Гендлин³,
Елена Ивановна Емелина³

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

² Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных. Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, 7

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

Цель. Изучить эффективность ивабрадина в профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов у больных раком молочной железы

Материал и методы. В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование включены 55 пациенток с раком молочной железы, которым назначена полихимиотерапия антрациклинами. Критерий включения: частота сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд/мин. У всех пациенток исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес проводился сбор жалоб, анамнеза, ЭКГ, эхокардиография, рутинные лабораторные исследования. Всем пациенткам была назначена полихимиотерапия антрациклинами в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом. Пациентки были рандомизированы на две группы. Основной группе (n=23) дополнительно назначался ивабрадин в суточной дозе 10 мг с последующей титрацией дозы. Группа сравнения (n=32) получала только полихимиотерапию.

Результаты. В основной группе отмечено снижение ЧСС уже к 1-му мес (с $83,6 \pm 9,5$ до $67,1 \pm 7,5$ уд/мин; $p < 0,001$) и сохранялось до 6-го мес ($74,2 \pm 14,9$ уд/мин; $p < 0,001$). В основной группе значительно снизилась частота жалоб на сердцебиение к 1-му мес лечения (с 60,9% до 30%; $p = 0,05$) с небольшим приростом при дальнейшем наблюдении.

Также в основной группе прослеживалось значимое увеличение диаметра левого предсердия (с $35,0 \pm 4,0$ до $35,9 \pm 3,9$ см; $p = 0,009$) и объема левого предсердия (с $42,0 \pm 12,8$ до $43,7 \pm 11,6$ мл $p = 0,02$), конечного диастолического объема левого желудочка (с $81,5 \pm 16,5$ до $88,8 \pm 16,5$ мл; $p = 0,007$) и конечного систолического объема левого желудочка (с $30,7 \pm 8,1$ до $32,3 \pm 6,2$ мл; $p = 0,01$) через 1 мес после полихимиотерапии. В группе контроля в целом наблюдалась аналогичная динамика основных эхокардиографических показателей. К 6 мес наблюдения в контрольной группе значительно увеличилась индексированная масса миокарда левого желудочка (с $66,9 \pm 14,6$ до $74,3 \pm 19,0$ г/м²; $p = 0,024$) при отсутствии таковой в основной группе (с $65,4 \pm 15,2$ до $70,7 \pm 11,3$ г/м²; $p > 0,05$). Значимой динамики фракции выброса левого желудочка не было выявлено в обеих группах. Отмечены значимые различия по глобальной продольной деформации между группами на 1, 3 и 6 мес наблюдения ($p < 0,05$), но через 12 мес группы были сопоставимы по значениям продольной деформации.

Заключение. Терапия ивабрадином у больных раком молочной железы с ЧСС >70 уд/мин была безопасной и не вызывала эпизодов брадикардии. Назначение ивабрадина сопровождалось значимым уменьшением числа больных с жалобами на сердцебиение, способствовало сохранению нормальной глобальной продольной деформации левого желудочка на фоне химиотерапевтического лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалась отрицательная ее динамика с максимумом к 6-му месяцу наблюдения

Ключевые слова: химиотерапия, антрациклиновая кардиотоксичность, профилактика систолической дисфункции левого желудочка, ивабрадин.

Для цитирования: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):184-190. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190>

Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer

Yury A. Vasyuk¹, Valeriy V. Nesvetov^{1*}, Evgeniy L. Shkolnik¹, Leonid D. Shkolnik², Gennadii V. Varlan², Gennadiy E. Gendlin³, Elena I. Emelina³

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

² Bakhrushin Brothers City Hospital. Stromynka ul. 7, Moscow, 107014 Russia

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

Aim. To study the efficacy of ivabradine in the prevention of cardiotoxic effects due to chemotherapeutic drugs in patients with breast cancer.

Material and methods. The open randomized uncontrolled study included 55 patients with breast cancer who had to undergo chemotherapy by anthracyclines. The inclusion criterion was a heart rate >70 beats/min. Collection of complaints and anamnesis, ECG, echocardiography, routine laboratory tests were performed in all patients initially and after 1, 3, 6 and 12 months. All patients were treated with polychemotherapy with anthracy-

clines in combination with cyclophosphamide and fluorouracil. The patients included into the study were randomized into two groups. Patients of the main group (n=23) were additionally prescribed ivabradine in a daily dose of 10 mg followed by a dose titration. Patients of the control group (n=32) received only polychemotherapy.

Results. In the main group a decrease in heart rate was observed already by the first month (from 83.6 ± 9.5 to 67.1 ± 7.5 beats/min, $p < 0.001$) and persisted until the 6th month (74.2 ± 14.9 beats/min, $p < 0.001$). In the main group, the frequency of complaints of palpitation significantly decreased by the 1st month of treatment (from 60.9% to 30%, $p = 0.05$) with a slight increase in further observation.

A significant increase in the left atrium diameter (from 35.0 ± 4.0 to 35.9 ± 3.9 cm; $p = 0.009$), the left atrium volume (from 42.0 ± 12.8 to 43.7 ± 11.6 ml; $p = 0.02$), the end diastolic left ventricle (LV) volume (from 81.5 ± 16.5 to 88.8 ± 16.5 ml, $p = 0.007$) and the end systolic LV volume (from 30.7 ± 8.1 to 32.3 ± 6.2 ml; $p = 0.01$) were found in the main group in a month after polychemotherapy. Dynamics of the main echocardiographic indices was similar in the control group. By 6 months of observation the indexed mass of LV myocardium significantly increased in the control group (from 66.9 ± 14.6 to 74.3 ± 19.0 g/m²; $p = 0.024$) in the absence of that in the main group (from 65.4 ± 15.2 to 70.7 ± 11.3 g/m²; $p > 0.05$). A significant change in the LV ejection fraction was not found in both groups. Significant differences in LV global longitudinal strain were found between groups in 1, 3 and 6 months of observation ($p < 0.05$), but after 12 months the groups were comparable in longitudinal strain values.

Conclusion. Ivabradine therapy in patients with breast cancer and heart rate > 70 beats/min was safe and did not cause bradycardia. Ivabradine use was accompanied by a significant reduction in a number of patients with complaints of palpitation, contributed to the preservation of normal LV global longitudinal deformation in chemotherapy, while the control group had negative changes with a maximum by the 6th month of follow-up.

Keywords: chemotherapy, anthracycline cardiotoxicity, prevention of left ventricle systolic dysfunction, ivabradine.

For citation: Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Shkolnik L.D., Varlan G.V., Gendlin G.E., Emelina E.I. Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):184-190. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mr.nesvetov@mail.ru

Received / Поступила: 31.03.2017

Accepted / Принята в печать: 18.04.2017

В последние годы кардиоонкология все чаще оказывается в центре внимания ученых, однако многие аспекты этого важного междисциплинарного направления до настоящего времени остаются малоизученными. Например, специалисты до сих пор неспособны предсказать долгосрочные последствия химиотерапевтического лечения рака и развитие связанных с этим лечением сердечно-сосудистых осложнений. Гипердиагностика сердечно-сосудистых осложнений иногда приводит к предотвращению развития неблагоприятных событий, а иногда возникает неуместное прерывание жизненно важного для пациента лечения рака [1].

В соответствии с документом европейского Общества кардиологов (2016) «Позиция по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности» проблема ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при лечении онкологических больных, требует создания мультидисциплинарных команд, состоящих из специалистов в области кардиологии, онкологии, химиотерапии и других смежных областей. Такие команды могут обеспечить оптимальный, системный подход к лечению больных раком и профилактике осложнений и побочных эффектов этого лечения. Однако степень вовлечения в диагностический и лечебный процесс, уровень взаимодействия между представителями соответствующих дисциплин пока еще не определены [1].

По мнению экспертов европейского общества кардиологов сердечно-сосудистые осложнения, возни-

кающие на фоне химиотерапевтического лечения и лучевой терапии могут быть разделены на девять основных категорий: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН); ишемическая болезнь сердца (ИБС); клапанные пороки; аритмии, особенно те из них, которые возникают вследствие влияния на QT-интервал; перикардиты; артериальная гипертензия; тромбоэмболические осложнения; периферические сосудистые заболевания и инсульт; легочная гипертензия [1]. Сердечная недостаточность, одно из наиболее частых осложнений кардиотоксического действия химиотерапевтических средств, является наиболее значимым из них, поскольку приводит к увеличению смертности пациентов [2,3].

В терапии онкологических заболеваний широкое применение получили антрациклины. Эта группа обладает высокой эффективностью при лечении крупных опухолей и гематологических злокачественных заболеваний, но их применение ограничено из-за кардиотоксических эффектов, которые крайне неблагоприятно влияют на прогноз этих больных. Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность носит кумулятивный, дозозависимый характер и приводит к необратимому повреждению сердца. Например, кумулятивная доза доксорубина 400 мг/м^2 в 5% случаев сопряжена с развитием застойной СН, а при назначении высоких доз доксорубина (700 и более мг/м^2) происходит экспоненциальное, до 48%, увеличение риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4-7]. Однако существуют значительные разли-

чия в восприимчивости пациентов к антрациклинам. В то время как многие пациенты переносят стандартную дозу антрациклинов без осложнений, связанных с лечением, развитие кардиотоксического действия у других может произойти уже после первой дозы.

В настоящее время доминирующей гипотезой, отражающей патофизиологический механизм антрациклиновой кардиотоксичности, считается гипотеза окислительного стресса, которая предполагает, что генерация активных форм кислорода и перекисного окисления липидов кардиомиоцитов приводит к образованию свободных радикалов в результате электронного окислительно-восстановительного потенциала и связывания антрациклинов с ДНК [8,9]. Механизм токсического действия антрациклинов отличается от их терапевтического механизма и обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза, и митохондриальную дисфункцию с повреждением клеточных мембран [10-13].

Лечение больных с развернутой клиникой ХСН, развившейся на фоне антрациклиновой кардиотоксичности, проводится в соответствии с существующими рекомендациями. Однако необходимо констатировать, что доказательная база для экстраполяции общепринятых рекомендаций по лечению больных с ХСН на пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией весьма ограничена. Имеются лишь единичные исследования по оценке эффективности применения ингибиторов АПФ, а также комбинации ингибиторов АПФ с бета-адреноблокаторами, в которых продемонстрировано клиническое улучшение пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией на фоне этой терапии, однако значимого влияния на прогноз при этом отмечено не было [14-20]. Также есть сведения о применении в качестве кардиопротективных препаратов на фоне терапии антрациклинами сартанов, статинов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, метформина [21]. В недавно завершившемся исследовании PRADA был продемонстрирован хороший кардиопротективный эффект кандесартана при его назначении онкологическим пациентам на фоне химиотерапевтического лечения [22]. Относительно интервенционных методик имеются данные о том, что трансплантация сердца и ресинхронизирующая терапия при антрациклиновой кардиомиопатии не менее эффективны, чем при других неишемических кардиомиопатиях [23, 24].

Ивабрадин – относительно новый препарат, механизм действия которого связан с селективным ингибированием f-каналов в клетках синусового узла. Они активируются при гиперполяризации и являются ключевым регулятором скорости спонтанной диастолической

деполяризации. Избирательная блокада If токов под действием ивабрадина приводит к урежению ЧСС в покое и к уменьшению тахикардии в ответ на активацию симпатно-адреналовой системы без дополнительного снижения АД [25]. Данный механизм обуславливает его антиангинальное и антиишемическое действие.

Увеличение времени наполнения желудочков и сохранение сократительной способности миокарда, наблюдаемые при применении ивабрадина, приводят к значительному повышению ударного объема сердца. За счет увеличения ударного объема ивабрадин способен поддерживать сердечный выброс на должном уровне [26].

В 2012 г. в экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия [27]. Терапия доксорубицином приводила к повышению ЧСС, снижению активности антиоксидантных систем: супероксиддисмутазы и каталазы, повышению уровня ферментов (лактатдегидрогеназа, МВ-креатинфосфокиназа). В то же время терапия ивабрадином на фоне снижения ЧСС восстанавливала активность антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствовала повреждению кардиомиоцитов.

Решина И.В. с соавт. в клиническом исследовании 95 пациентов с проявлениями кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов (доксорубицин, цисплатин) показали высокую эффективность ивабрадина в купировании основных его проявлений: симптомов (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка) и разнообразных нарушений на ЭКГ [28].

Цель исследования: изучить эффективность ивабрадина в профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов у больных раком молочной железы.

Материал и методы

В проведенное нами открытое рандомизированное неконтролируемое исследование по оценке кардиопротективного действия ивабрадина (Кораксан, Servier Laboratories) были включены 55 пациенток, больных раком молочной железы, которым предстояло пройти химиотерапевтическое лечение антрациклинами. Критерием включения в исследование была ЧСС >70 уд./мин. У всех пациенток перед началом исследования, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после первого курса полихимиотерапии (ПХТ) проводился сбор жалоб, анамнеза, выполнялось ЭКГ исследование, эхокардиография с оценкой глобальной продольной систолической деформации по двумерному изображению левого желудочка, проводились рутинные клинико-лабораторные исследования.

Всем пациенткам была назначена комбинированная ПХТ препаратами антрациклинового ряда в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом, после чего включенные в исследование пациентки были рандомизированы на две группы методом таблицы случайных чисел в соотношении 2:3. Пациенткам основной группы ($n=23$) дополнительно назначался ивабрадин в суточной дозе 10 мг с последующей титрацией дозы до достижения ЧСС <70 уд/мин. Группу контроля составили 32 пациентки, получавших только полихимиотерапию.

Химиопрепараты вводились 1 раз в 3 нед. Средняя доза доксорубицина в группе ивабрадина составила $441,4 \pm 84,5$ мг/м², циклофосфана – $4507,1 \pm 937,3$ мг/м², фторурацила – $4508,3 \pm 1311,8$ мг/м². В контрольной группе средняя доза доксорубицина составила $391,7 \pm 103,8$ мг/м², циклофосфана – $4520,8 \pm 1361,2$ мг/м², фторурацила – $3640,6 \pm 1645,0$ мг/м². Кроме того, после прохождения курсов химиотерапии 4 пациенткам в группе ивабрадина (17,4%), и 1 пациентке в группе сравнения (3,1%) проводилась лучевая терапия.

Ко второму визиту (через 1 мес химиотерапии) 4 пациентки из основной и 6 из контрольной группы отказались от дальнейшего наблюдения. Полихимиотерапия всем включенным в исследование пациенткам и лечение ивабрадином больных основной группы продолжалось в течение 6 мес. Через 12 мес после включения пациенток в исследование состоялся их заключительный визит для клинико-инструментальной оценки отдаленных последствий полихимиотерапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Шапиро-Уилкса. В случае отклонения распределения от нормального при описании использовались медиана, а также 25-й и 75-й процентиля, а при нормальном распределении – среднее значение и стандартное отклонение. Нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости p менее 0,05.

Проверка гипотез о различиях между двумя группами проводилась с использованием точного критерия Фишера для категориальных переменных. Для количественных переменных при отклонении распределения от нормального использовался критерий Манн-Уитни, при нормальном распределении использовался критерий Стьюдента.

Проверка гипотез о различиях в динамике внутри группы проверялась с использованием точного критерия Fisher для категориальных переменных, для количественных и порядковых переменных использовался Friedman ANOVA. При наличии достоверных измене-

ний применялся тест Wilcoxon с поправкой Бонферони для множественных сравнений. При нормальном распределении использовался парный критерий Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений.

Результаты

Исходно сформированные группы значимо не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям. Средний возраст пациенток в группе ивабрадина составил $49,8 \pm 9,4$ лет, средняя масса тела – $76,1 \pm 15,9$ кг, у 21,0% была выявлена артериальная гипертензия, у 4,3% – сахарный диабет 2 типа, у 4,3% – хроническая болезнь почек. В группе сравнения средний возраст пациенток составил $48,7 \pm 9,5$ лет, масса тела – $74,9 \pm 15,1$ кг, артериальная гипертензия отмечена у 28,3% пациенток, сахарный диабет 2 типа – у 3,1%, хроническая болезнь почек – у 9,4%.

Шестимесячная терапия ивабрадином сопровождалась значимым снижением ЧСС уже через один мес и сохранялась на протяжении всего остального периода лечения. Терапия ивабрадином была безопасной: эпизодов брадикардии отмечено не было; у 2 пациенток были отмечены фотопсии, которые носили краткосрочный характер и не потребовали отмены препарата. В группе сравнения существенной динамики ЧСС в процессе наблюдения не отмечалось. В обеих группах АД на фоне лечения существенно не менялось.

В основной группе отмечено существенное уменьшение жалоб на сердцебиение через один мес после ПХТ, однако по остальным клиническим показателям существенной динамики отмечено не было. В группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению количества больных с жалобами на сердцебиение. В обеих группах было зарегистрировано значимое увеличение доли больных с отеками нижних конечностей через шесть мес наблюдения. Также в обеих группах наблюдалась тенденция к увеличению массы тела, достигшая значимых различий в сравнении с исходными значениями через шесть мес наблюдения (табл. 1).

Таким образом, у больных раком молочной железы еще до начала химиотерапевтического лечения часто отмечались следующие симптомы ХСН: одышка, утомляемость, сердцебиение и отеки нижних конечностей, что потребовало инструментального контроля для более объективной оценки функционального состояния миокарда этих пациенток.

При анализе исходных эхокардиографических показателей не было выявлено значимых различий между группами. В основной группе прослеживалось значимое увеличение размера и объема левого предсердия, такая же динамика прослеживалась по показателю площади правого предсердия. Кроме того, отмечалось увеличение конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО)

Table 1. Changes in the main clinical indicators in the study groups

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей в группах исследования

Параметр	Основная группа				Контроль			
	Исходно (n=23)	1 мес (n=20)	3 мес (n=19)	6 мес (n=18)	Исходно (n=32)	1 мес (n=29)	3 мес (n=23)	6 мес (n=24)
Масса тела, кг	76,2±15,9	73,9±14,6	80,0±14,0	81,3±15,2*	74,9± 15,1	75,0±13,5	74,5±14,9	77,4±15,2*
Утомляемость, n (%)	16 (69,6)	12(60)	13(68,4)	14(77,8)	23(71,9)	19(65,5)	17(73,9)	9(37,5)†
Сердцебиение, n (%)	14 (60,9)	6(30)*	9(47,4)	8(44,4)	15(46,9)	12(41,4)	8(34,8)	8(33,3)
Отеки, n (%)	6 (26,1)	10 (50)	10(52,6)	11 (61,1)*	9(28,1)	6(20,7)†	7(30,4)	12(50)§
Одышка, n (%)	5 (21,7)	6(30)	8(42,1)	9(50)	11(34,4)	7(24,1)	5(21,7)	8(33,3)
ШОКС, баллы	2,2±1,5	2,9±1,1	2,7±1,3	3,1±1,4	2,4±1,1	2,0±1,1†	2,2±0,8	2,3± 1,1
ЧСС, уд. в мин	83,6±9,5	67,1±7,5*	70,4±11,6*	74,2±14,9*	80,4±7,3	77,9±8,9†	80,1±8,6†	77,9±9,3
САД, мм рт. ст.	127,6±15,1	121,3±10,8	126,3±9,5	123,1±11,4	125,2±14,0	124,8±14,0	121,5±10,4	124,2±12,5
ДАД, мм рт. ст.	80±8,0	77,1±7,4	81,6±6,9	80,0±8,9	81,7±9,8	81,0±9,4	77,8±7,3	80,8±9,3

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в данной группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе;
§p<0,05 по сравнению с 1-м мес наблюдения в данной группе
ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 2. Changes in the main echocardiographic parameters in the study groups

Таблица 2. Динамика основных показателей ЭхоКГ в исследуемых группах

Параметр	Основная группа					Контроль				
	Исходно (n=23)	1 мес (n=20)	3 мес (n=19)	6 мес (n=17)	12 мес (n=23)	Исходно (n=32)	1 мес (n=29)	3 мес (n=22)	6 мес (n=23)	12 мес (n=32)
ЛП, мм	35,0±4,0	35,9±3,9*	35,9±3,3	37,1±2,6	35,9±3,5	34,3±4,5	35,1±4,5	34,3±3,7	35,9±3,7*	35,3±3,9
КДР, мм	44,7±3,8	46,3±2,9*	47,1±3,3*	46,8±3,0*	46,1±3,8*	45,5±4,3	46,4±3,6	46,4±3,5	46,8±3,3*	46,5±3,8
КСР, мм	24,1±3,0	24,5±3	24,4±3,7	25,3±3,0	25,6±2,9	24,0±3,8	24,2±2,5	24,9±2,9	24,8±4,0	24,9±2,7
МЖП, мм	8,7±1,8	8,7±1,7	8,9±1,5	9,1±2,1	9,4±2,1	8,5±1,5	8,8±1,4	8,9±1,7	9,2±2,0*	9,1±1,8*
ЗС, мм	7,6±1,2	7,7±1,0	7,5±0,9	7,9±0,7	7,9±1,0	7,6±1,0	7,6±1,0	7,4±1,0	7,7±1,1	7,7±1,3
Объем ЛП, мл	42,0±12,8	43,7±11,6*	43,7±8,9	45,1±7,3	43,3±9,7	37,5±11,8	39,9±13,2	39,3±11,6	42,7±12,2*	42,5±12,2*
КДО, мл	81,5±16,5	88,8±16,5*	84,2±17,3	93,0±8,5	84,4±16,8	79,4±16,9	82,3±16,4	86,4±17,7*	88,0±19,1*	88,0±17,2*
КСО, мл	30,7±8,1	32,3±6,2*	31,1±7,8	36,2±4,2	32,5±8,3	31,3±7,1	31,4±6,7	32,9±6,9	34,7±8,2*§	34,3±7,1*
ФВ ЛЖ, %	62,5±4,6	63,6±4,0	63,2±4,1	61,2±3,7	62,2±4,4	60,5±3,4	61,8±3,3	61,9±3,4	60,7±3,3	61,0±3,20
ИММЛЖ, мг/м ²	65,4±15,2	70,5±12,8*	70,2±12,6	70,7±11,3	72,4±14,8*	66,9±14,6	70,8±14,2	70,4±15,3	74,3±19,0*	72,3±15,8*
ИОТ	0,33±0,04	0,33±0,04	0,31±0,04	0,33±0,03	0,34±0,04	0,33±0,04	0,32±0,03	0,31±0,04	0,32±0,04	0,33±0,06

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в данной группе; §p<0,05 по сравнению с 1-м месяцем наблюдения в данной группе
ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка,
КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка,
ИОТ – индекс относительной толщины

левого желудочка (ЛЖ) через 1 мес после начала лечения. Также прослеживалась тенденция к увеличению толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, что, в свою очередь, привело к значимому увеличению индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В группе сравнения в целом наблюдалась аналогичная динамика основных эхокардиографических показателей. Значимо увеличился размер и объем левого предсердия. Также наблюдалось увеличение конечно-диастолического размера,

КДО и КСО ЛЖ через 6 мес наблюдения в сравнении с исходными значениями. На этом же этапе наблюдения в группе сравнения значимо увеличилась толщина межжелудочковой перегородки, что привело к значимому увеличению ИММЛЖ. В обеих группах в процессе наблюдения прослеживалась тенденция к увеличению диаметра нижней полой вены. При этом значимой динамики фракции выброса ЛЖ в обеих группах выявлено не было, что свидетельствует о недостаточной информативности данного показателя в выявлении ранних

Table 3. Change in global longitudinal deformation in the study groups

Таблица 3. Динамика глобальной продольной деформации в исследуемых группах

Параметр	Основная группа					Контроль				
	Исходно (n=23)	1 мес (n=20)	3 мес (n=17)	6 мес (n=17)	12 мес (n=23)	Исходно (n=32)	1 мес (n=29)	3 мес (n=21)	6 мес (n=21)	12 мес (n=32)
ГПД, %	-20,4±1,8	-21,1±1,8	-20,6±2,4	-20,4±1,9	-19,8±1,6	-19,9±2,0	-19,6±2,1 [†]	-19,0±1,8 [†]	-18,9±1,7 [†]	-19,4±1,9

[†]p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
ГПД – глобальная продольная деформация

признаков кардиотоксичности (табл. 2) Через 12 мес после ПХТ в основной группе наблюдалось значимое увеличение конечнодиастолического размера левого желудочка, индексированной массы миокарда левого желудочка. В группе контроля изменения эхокардиографических показателей носили более распространенный характер: достоверно увеличился объем левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, КДО и КСО ЛЖ. При анализе фракции выброса ЛЖ на фоне длительного наблюдения в целом сохранялась та же картина, что и при шестимесячном наблюдении.

Для оценки кардиопротективного действия ивабрадина по предупреждению субклинической систолической дисфункции левого желудочка нами была проведена оценка глобальной продольной систолической деформации левого желудочка до и после химиотерапии. Исходно группы не отличались по этому высокочувствительному и специфичному показателю, отражающему контрактильную функцию миокарда. Значимой динамики глобальной продольной систолической деформации ЛЖ внутри групп также не отмечалось. В контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению глобальной продольной систолической деформации ЛЖ, в основной группе этот показатель находился на стабильном уровне, что привело к возникновению значимых различий между группами через 1, 3 и 6 мес наблюдения. При длительном 12-месячном наблюдении, в основной группе после прекращения 6-месячного приема ивабрадина продольная глобальная систолическая деформация ЛЖ незначительно снизилась, группы вновь стали сопоставимы между собой по этому показателю, отражающему формирование ранней, доклинической дисфункции ЛЖ. При этом необходимо отметить выраженную тенденцию снижения глобальной продольной деформации в обеих группах через один год после ПХТ пациенток с раком молочной железы.

Закключение

Антрациклиновая кардиотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активное химиотерапевтическое лечение сопряжено с высоким риском различных сердечно-сосудистых осложнений, и, прежде всего, хронической сердечной недостаточности. Однако до настоящего времени нет основанных на доказательной медицине рекомендаций по профилактике и лечению антрациклиновых кардиомиопатий. Опубликованы лишь небольшие, в большинстве случаев, открытые пилотные исследования с использованием в качестве кардиопротекторов на фоне химиотерапевтического лечения практически всех основных сердечно-сосудистых препаратов. В нашем открытом пилотном исследовании назначение ивабрадина пациенткам с раком молочной железы с целью профилактики антрациклиновой кардиотоксичности продемонстрировало его эффективность. Терапия ивабрадином на фоне химиотерапевтического лечения была безопасной, она предотвращала снижение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка.

Однако для окончательного суждения о возможности профилактики антрациклиновой кардиотоксичности этим миокардиальным цитопротектором необходимо дальнейшее его изучение в рамках масштабных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией "Лаборатории Сервье", Франция, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Servier Laboratories, France, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
2. Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., et al. Cardio-oncology: modern aspects of diagnosis of cardiovascular complications in antitumor therapy. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17(6):383-7. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. *Сердечная Недостаточность*. 2016;17(6):383-7]
3. Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., et al. Cardiooncology: modern aspects of the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Kardiologia.* 2016;56(12):72-9. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология*. 2016;56(12):72-9]
4. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., et al. Pharmacogenomic screening for anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2017. doi: 10.1111/bcp.13218. [Epub ahead of print].
5. Rose-Felker K., Border W.L., Hong B.J., Chow E.J. Cardio-oncology Related to Heart Failure: Pediatric Considerations for Cardiac Dysfunction. *Heart Fail Clin.* 2017;13(2):311-25.
6. Narayan H.K., Wei W., Feng Z., et al. Cardiac mechanics and dysfunction with anthracyclines in the community: results from the PREDICT study. *Open Heart.* 2017;4(1):e000524.
7. Kistler K.D., Kalman J., Sahni G., et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(2):89-96.e3.
8. Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Shuikova K.V. Acute cardiovascular events during use of anticancer chemotherapeutic agents: clinical observations. *Klinicheskaya Onkologematologiya.* 2011;4(2):155-64. (In Russ.) [Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуикова К.В. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая Онкогематология*. 2011;4(2):155-64]
9. Ershov V.I., Litvitsky P.F., Kochkareva Yu.B. Free radical peroxide processes and cardiotoxicity in the treatment of malignant lymphomas. *Klinicheskaya Meditsina.* 2006;84(9):47-51. (In Russ.) [Ершов В.И., Литвицкий П.Ф., Кочкарева Ю.Б. Свободно радикальные перекисные процессы и кардиотоксичность при лечении злокачественных лимфом. *Клиническая Медицина*. 2006;84(9):47-51]
10. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56:185-229.
11. Vergely C., Delemasure S., Cottin Y., Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. *Heart Metab.* 2007;35:1-7.
12. Tallaj J.A., Franco V., Rayburn B.K., et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:2196-201.
13. Vasyuk Y.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., et al. Myocardial metabolic background on chemotherapy and means of their correction. *CardioSomatika.* 2013;4:20-4. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., и др. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. *CardioSomatika*. 2013;4:20-4].
14. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *JACC.* 2010;55(3):213-20.
15. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.
16. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2306-10.
17. El-Shitany N.A., Tolba O.A., El-Shanshory M.R., El-Hawary E.E. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail.* 2012;18(8):607-13.
18. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-8.
19. Ovchinnikov E.G., Klyementeva T.P. The problem of prevention of associated cardiovascular disease in cancer patients during chemotherapy. *Meditinskiy Al'manakh.* 2014;3:159-61. (In Russ.) [Обвинников Е.Г., Клейментьева Т.П. Проблема профилактики ассоциированной сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных в процессе проведения химиотерапии. *Медицинский Альманах*. 2014;3:159-61].
20. Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol.* 2010;85(11):894-6.
21. Zhang J., Cui X., Yan Y., et al. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Transl Res.* 2016;8(7):2862-75.
22. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H., et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80.
23. Lenneman A.J., Wang L., Wigger M., et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):609-12.
24. Rickard J., Kumbhani D.J., Baranowski B., et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):522-6.
25. Brown H.F., DiFrancesco D., Noble S.J. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-6.
26. Mulder P., Barbier S., Chagraoui A., et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular dysfunction and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation.* 2004;109:1674-9.
27. Colak M.C., Parlakpinar H., Tasdemir S., et al. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(9):945-54.
28. Reshina I.V., Kalyagin A.N., Sereda N.N. Application of ivabradine for the purpose of arresting cardiotoxic effects in patients with oncological diseases receiving polychemotherapy. *Consilium Medicum.* 2010;12(5):110-113. (In Russ.) [Решина И.В., Калягин А.Н., Середина Н.Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):110-3].

About the Authors:

Yury V. Vasyuk - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical and Functional Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Valeriy V. Nesvetov - MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical and Functional Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Evgeniy E. Shkolnik - MD, PhD, Professor, Chair of Clinical and Functional Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Leonid D. Shkolnik - MD, PhD, Professor, Head of Oncosurgery Department, Bakhrushin Brothers City Hospital

Gennadii V. Varlan - MD, PhD, Head of Chemotherapy Department, Bakhrushin Brothers City Hospital

Gennadiy E. Gendlin - MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy N2, Pirogov Russian National Research Medical University

Elena I. Emelina - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy N2, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Васюк Юрий Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Несветов Валерий Валерьевич – к.м.н., ассистент, кафедра клинической функциональной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Школьник Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, кафедра клинической функциональной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Школьник Леонид Донович – д.м.н., профессор, зав. онкохирургическим отделением ГКБ им. братьев Бахрушиных г. Москвы

Варлан Геннадий Валентинович – д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением ГКБ им. братьев Бахрушиных г. Москвы

Гендлин Геннадий Ефимович – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Емелина Елена Ивановна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №2, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе

Сергей Николаевич Толстов*, Игорь Аркадьевич Салов, Андрей Петрович Ребров

Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Б.Казачья, 112

Цель. Оценить характер нарушений функции эндотелия у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом, особенности ее изменений на фоне длительного применения фиксированной низкодозовой комбинации натурального эстрогена 17 β -эстрадиола и прогестина-дроспиренона (ДРСП).

Материал и методы. В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 162 женщины в ранней постменопаузе с климактерическим синдромом. Обследуемые пациентки разделены на 2 группы. Основная группа (n=84) получала менопаузальную гормональную терапию (МГТ) фиксированной комбинацией 17 β -эстрадиола 1 мг/дроспиренона 2 мг в сутки (Е2 1 мг/ДРСП 2 мг). Контрольная группа (n=78) не получала МГТ. Длительность наблюдения составила 5,2 года. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии оценивалась в пробе с реактивной гиперемией. Исследовали маркеры эндотелиальной дисфункции (ЭД): уровни эндотелина-1 (ЭТ-1), метаболитов оксида азота (NO), асимметричного диметиларгинина (ADMA) и антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag) в плазме крови высокочувствительным количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. У обследованных женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом установлено значимое повышение концентрации ЭТ-1 до 1,0 (0,7-1,3) фМоль/мл, повышение уровня vWF:Ag до 0,835 (0,760-0,990) Ед/мл и снижение уровня суммарного содержания стабильных метаболитов оксида азота (NOx) до 39,2 (35,4-43,7) мкмоль/л. Нарушения ЭЗВД плечевой артерии выявлены у 50 (59,5%) женщин основной группы и 45 (57,6%) женщин группы контроля (p=0,7). Выявлены взаимосвязи между величиной ЭЗВД и уровнями ADMA (r=-0,31, p=0,029) и NOx (r=0,31, p=0,002). У пациенток с нарушенной ЭЗВД выявлено значимое снижение уровня стабильных метаболитов NO и повышение ADMA и ЭТ-1.

На фоне МГТ отмечено значимое возрастание ЭЗВД плечевой артерии на протяжении всего периода наблюдения, повышение уровня метаболитов NO и снижение уровней ЭТ-1 и ADMA к 12-му месяцу наблюдения.

Заключение. Выявлено нарушение функции эндотелия у большинства женщин в периоде ранней постменопаузы, наиболее выраженные изменения отмечены у пациенток с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии. Установлены благоприятные изменения функционального состояния эндотелия сосудов на фоне длительной МГТ фиксированной комбинацией Е2 1 мг/ДРСП 2 мг.

Ключевые слова: ранняя постменопауза, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, асимметричный диметиларгинин, эндотелийзависимая вазодилатация.

Для цитирования: Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):191-196. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196>

Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause

Sergey N. Tolstov*, Igor A. Salov, Andrey P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. B.Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To evaluate the nature of the dysfunction of the endothelium in postmenopausal women with climacteric syndrome, peculiarities of its changes during long-term use of a fixed low-dose combination of 17 β -estradiol 1 mg/drospiridone 2 mg daily (E2 1 mg/DRSP 2 mg).

Material and methods. A non-randomized, uncontrolled study included 162 women in early postmenopausal period with climacteric syndrome. Patients were divided into 2 groups. Patients of the main group (n=84) received menopausal hormone therapy (MHT) with the fixed combination of E2 1 mg/DRSP 2 mg. Patients of the control group (n=78) did not receive MHT. The duration of the follow-up was 5.2 years. The endothelium dependent vasodilation (EDVD) of brachial artery was assessed by reactive hyperemia. Endothelial dysfunction (ED) markers - plasma levels of endothelin-1 (ET-1), NO metabolites, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) - were studied by a highly sensitive quantitative enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The examined postmenopausal women with climacteric syndrome had significant increase in the concentration of ET-1 up to 1.0 (0.7-1.3) fmol/ml, increased levels of vWF:Ag up to 0.835 (0.760-0.990) U/ml and reduction in the level of the total content of stable metabolites of nitric oxide (NOx) to 39.2 (35.4-43.7) μ mol/l. Disorders of EDVD of the brachial artery were observed in 50 (59.5%) women of the main group and in 45 (57.6%) women of the control group (p=0.7). The relationships between EDVD parameters and levels of ADMA (r=-0.31, p=0.029) and NOx (r=0.31, p=0.002) were revealed. In patients with impaired EDVD, a significant decrease in the level of stable NO metabolites and an increase in ADMA and ET-1 levels were detected.

A significant increase in the EDVD of the brachial artery was observed throughout the follow-up period. Besides an increase in NO metabolites level, and decrease in the ET-1 and ADMA levels were found by the 12th month of MHT.

Conclusions. Disorders of endothelial function were found in the majority of women in early postmenopausal period, the most marked changes were in patients with impaired vasoreactivity of brachial artery. Favorable changes in vascular endothelium function were observed during long-term MHT with the fixed combination of E2 1 mg/DRSP 2 mg.

Keywords: early postmenopause, endothelial dysfunction, endothelin-1, asymmetric dimethylarginine, endothelium-dependent vasodilation.

For citation: Tolstov S.N., Salov I.A., Rebrov A.P. Endothelial Dysfunctions and their Correction in Women with Early Postmenopause. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):191-196. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tolstovsn@mail.ru

Received / Поступила: 07.02.2017

Accepted / Принята в печать: 13.02.2017

За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о важности определения функции эндотелия как показателя, характеризующего наиболее ранний и потенциально обратимый этап сосудистого ремоделирования. Среди клинических состояний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией (ЭД), помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у женщин особое место занимает менопауза [1]. Нарушения функциональной активности эндотелия возникают у женщин достаточно рано, но наиболее выражены они в перименопаузальный период, что еще раз указывает на важную роль возрастного эстрогенового дефицита в развитии ЭД [2].

Для оценки функционального состояния эндотелия наиболее часто используется интегральный параметр, характеризующий вазорегулирующую функцию эндотелия – эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД), но представляет интерес и изучение маркеров функции эндотелия. В исследованиях показано, что приливы, одно из наиболее известных проявлений климактерического синдрома, существенно ухудшающие качество жизни женщин, имеют тесную взаимосвязь с кардиоваскулярным риском и могут быть ранним маркером латентно протекающих метаболических и сосудистых нарушений [3].

Несомненно, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в менопаузе является патогенетической терапией первой линии и самым эффективным методом лечения климактерического синдрома. Учитывая, что у трети женщин проявления климактерического синдрома сохраняются продолжительный период времени, возникает необходимость в длительном проведении МГТ, однако до сегодняшнего дня нет четких рекомендаций о продолжительности такой терапии [4]. Побочные эффекты и переносимость комбинированных препаратов для МГТ во многом определяются свойствами прогестагенного компонента, что представляется особенно важным при использовании непрерывного режима терапии у женщин в постменопаузе. В связи с изложенным представляет интерес изучение изменений функциональной активности эндотелия у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом на фоне длительной МГТ.

Цель исследования: оценить функциональное состояние эндотелия у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом и особенности его изменений на фоне длительного применения фиксированной низкодозовой комбинации натурального эстрогена – 1 мг 17 β -эстрадиола и прогестина-2 мг дроспирена (Е2 1 мг/ДРСП 2 мг).

Материал и методы

В нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 162 женщины периода ранней постменопаузы с различными проявлениями климактерического синдрома в возрасте 52,5 (48,0;56,0) лет. После получения письменного согласия на участие в исследовании все обследуемые женщины в дальнейшем были разделены на 2 группы. Первая группа (основная) – 84 пациентки, которым совместно с гинекологом-эндокринологом по клиническим показаниям была назначена для фиксированная комбинация Е2 1 мг/ДРСП 2 мг (Анжелик®, Байер Фарма АГ, Германия) 1 р/сут ежедневно. Вторая группа (контроль) – 78 женщин, не получавших МГТ. Решение о продолжении МГТ или отказе от нее принималось индивидуально, и было отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска согласно существующим рекомендациям [4]. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Длительность терапии составила 5,2 (от 4,8 до 5,7 лет) года. Динамическое наблюдение за женщинами, принимающими МГТ, осуществляли в сроки, установленные существующими рекомендациями [4].

Критериями исключения являлись клинические проявления атеросклероза, ранее диагностированный сахарный диабет 1 и 2 типа, развитие артериальной гипертонии (АГ) в репродуктивном периоде и симптоматическая АГ, онкологические заболевания, преждевременная и ранняя менопауза, гистероэктомию, тяжелые соматические заболевания, курение на момент исследования и в анамнезе, противопоказания к приему МГТ.

Степень тяжести климактерического синдрома и эффективность проводимого лечения оценивались в

баллах модифицированного менопаузального индекса Куппермана-Уваровой. Для оценки функционального состояния эндотелия использовали неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения на аппарате «MEDISON EKO 7» [1]. Исследование уровней маркеров ЭД эндотелина-1 (ЭТ-1), оксидов азота (NO₂/NO₃) и суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота (NOx), ассиметричного диметиларгинина (ADMA) и антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag) проводили в плазме крови высокочувствительным количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа, наборами ELISA (США) согласно инструкции.

Для установления контрольных значений лабораторных маркеров функции эндотелия были обследованы практически здоровые женщины (n=24) в возрасте 36,5 (35,5-39,0) лет.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). В случае нормального распределения изучаемые признаки представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) или в виде медианы и интерквартильного интервала [Me (25%;75%)], если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные частоты. При анализе межгрупповых различий количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента в случае нормальных распределений и непараметрический критерий Манна-Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Для выявления существующих различий по качественным признакам использовали точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Для исследования связи признаков рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Результаты

Основная клиническая характеристика обследованных женщин представлена в табл. 1.

Существенных различий между женщинами двух групп по основным анализируемым показателям не было. Несмотря на схожую структуру жалоб, тяжесть климатического синдрома у женщин основной группы была более выражена, что также явилось дополнительным фактором обоснованности назначения МГТ.

Окончили исследование 69 женщин основной группы и 66 женщин группы контроля. Результаты исследования лабораторных маркеров ЭД представлены в табл. 2. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровня эстрогенов неблагоприятным образом сказывалось на вазодилатации. У обследованных женщин выявлен дисбаланс между продукцией вазоконстрик-

Table 1. Clinical characteristics of women included in the study

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (n=84)	2-я группа (n=78)
Возраст, лет	51,8 (49,0;55,0)	53,1 (50,0;55,5)
Возраст наступления менопаузы, лет	49,8 (47,0;52,5)	51,5 (50,0;53,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (53,5)	45 (57,6)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	8 (9,5)	10 (12,8)
Нейро-вегетативные нарушения, баллы	21,8±4,4	15,7±4,3**
Обменно-эндокринные нарушения, баллы	4,2±1,5	3,9±1,3
Психо-эмоциональные нарушения, баллы	7,4±2,5	6,9±2,2
ИМТ, кг/м ²	29,0±4,0	29,9±5,2
ОТ, см	95,7±13,8	96,4±13,6
ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	58 (69,0)	54 (69,2)
ОТ/ОБ, у.е.	0,86±0,07	0,86±0,06
Метаболический синдром, n (%)	42 (50,0)	43 (55,1)
Данные представлены в виде M±SD и Me (25%;75%) если не указано иное; **p<0,01 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер		

торных и вазодилатирующих факторов, установлено повышение концентрации ЭТ-1 в плазме крови более чем в 3 раза по сравнению с уровнем ЭТ-1 у здоровых женщин, снижение уровня метаболитов NO, повышение концентрации vWF:Ag, хотя его уровень и не выходил за пределы референсных значений.

Изменения концентрации вазоконстрикторных факторов ассоциированы с изменением ЭЗВД плечевой артерии. Нарушения ЭЗВД плечевой артерии выявлены у 50 (59,5%) женщин основной группы и у 45 (57,6%) женщин группы контроля (p=0,7). Установлены взаимосвязи между ЭЗВД плечевой артерии и уровнем ADMA (r=-0,31; p=0,029), суммарным уровнем метаболитов NO (r=0,31; p=0,002).

Проведено изучение концентрации маркеров ЭД в зависимости от имеющихся нарушений ЭЗВД плечевой артерии. Результаты проведенного исследования представлены в табл. 3.

У женщин с нарушенной ЭЗВД плечевой артерии отмечена тенденция к повышению уровня ЭТ-1 (p=0,06), установлено снижение уровня стабильных метаболитов NO и повышение уровня ADMA.

Изменения значений маркеров функции эндотелия на фоне длительной МГТ фиксированной комбинацией

Table 2. Values of endothelial function indices in women of the early postmenopausal period

Таблица 2. Значения показателей эндотелиальной функции у женщин раннего постменопаузального периода

Параметр	Обследованные женщины (n=162)	Здоровые (n=24)	p	Референсные значения
ЭТ-1, фМоль/мл	1,16±0,7	0,36 (0,29;0,43)	<0,000	0,26
NO ₂ , мкмоль/л	13,4 (12,1;15,4)	15,5 (14,9;17,0)	0,003	
NO ₃ , мкмоль/л	25,4 (22,3;27,5)	29,5 (25,5;30,6)	0,012	
NOx, мкмоль/л	39,2 (35,4;43,7)	45,0 (42,1;46,0)	0,006	35±0,3
ADMA, мкмоль/л	0,44±0,12	0,42 (0,36;0,46)	0,49	0,45±0,19
vWF:Ag, Ед/мл	0,835 (0,760;0,990)	0,601 (0,557;0,615)	<0,000	0,5;1,5

Данные представлены в виде M±SD и Me (25%;75%); p – уровень значимости различий между показателями обследованных женщин и здоровых женщин
ЭТ-1 – эндотелин-1, NO₂/NO₃ – оксиды азота, NOx – суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота, ADMA – ассиметричный диметиларгинин, vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

Table 3. Values of indices of endothelial function in patients with different endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in a test with reactive hyperemia

Таблица 3. Значения показателей эндотелиальной функции у пациенток с различной ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией

Показатели	Нарушение ЭЗВД (n=95)	Сохранная ЭЗВД (n=67)	p
ЭТ-1, фМоль/мл	1,24±0,9	1,06±0,4	0,06
NO ₂ , мкмоль/л	13,2 (12,1;15,1)	14,2 (12,8;16,3)	<0,01
NO ₃ , мкмоль/л	24,5 (21,6;26,9)	26,4 (23,7;28,3)	<0,01
NOx, мкмоль/л	36,8 (34,7;41,7)	42,3 (38,6;46,6)	<0,001
ADMA, мкмоль/л	0,47±0,12	0,39±0,10	<0,001
vWF:Ag, Ед/мл	0,877 (0,762;1,01)	0,785 (0,705;0,941)	0,13

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%); p – уровень значимости различий между показателями у женщин с сохранной и нарушенной ЭЗВД
ЭТ-1 – эндотелин-1, NO₂/NO₃ – оксиды азота, NOx – суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота, ADMA – ассиметричный диметиларгинин, vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

Е2 1 мг/ДРСП 2 мг представлены в табл. 4. За время наблюдения на фоне МГТ установлено повышение уровня NO, наиболее выраженное к 12-му месяцу наблюдения. У женщин группы контроля выявлены противоположные изменения – значимое снижение уровня метаболитов NO за весь период наблюдения, особенно, к окончанию исследования. Установлены сходные, но менее выраженные изменения уровней вазоконстрикторных эндотелиальных факторов. На фоне МГТ отмечено значимое снижение уровней ЭТ-1 и ADMA к 12-му месяцу наблюдения. Иные изменения выявлены у женщин группы контроля – отмечено стабильное повышение уровней ЭТ-1 и ADMA на протяжении всего периода наблюдения. У женщин основной группы не выявлено существенных изменений уровня vWF:Ag на протяжении всего периода наблюдения, а у женщин группы контроля отмечено повышение уровня vWF:Ag.

Исходно ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у женщин основной группы составила 8,6±7,4%, у женщин группы контроля – 7,3±5,6% (p>0,05). Через 12 мес в 1-й группе отмечено значи-

мое возрастание ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с исходным значением на протяжении всего периода наблюдения (11,5±5,6%; p<0,01), а к окончанию исследования – 11,1±6,8% (p<0,05). У женщин группы контроля за период наблюдения отмечена тенденция к снижению уровня ЭЗВД (7,0±4,3% и 6,2±5,0%, соответственно; p>0,05 для всех значений), которая к окончанию наблюдения оказалась значимо ниже таковой в 1-й группе (p<0,0001).

Обсуждение

Влияние дефицита эстрогенов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний может опосредоваться различными механизмами. С одной стороны, возрастной дефицит эстрогенов способствует перераспределению жировой ткани с формированием абдоминального типа ожирения, развитию инсулинорезистентности, возникновению неблагоприятных метаболических сдвигов, что создает основу для формирования менопаузального метаболического синдрома. С другой стороны, следствием эстрогенового дефицита является дисбаланс вазоактивных медиаторов с преобладанием

Table 4. Changes in endothelial function markers in groups during follow-up
Таблица 4. Изменения величины маркеров функции эндотелия в группах за время наблюдения

Показатели	1-я группа	2-я группа				
	Исходно (n=84)	12 мес (n=81)	Окончание исследования (n=69)	Исходно (n=78)	12 мес (n=76)	Окончание исследования (n=66)
ЭТ-1, фМоль/мл	1,18±0,7	0,83±0,3***	1,08±0,4	1,14±0,4	1,17±0,4	1,49±0,9***†††
NO ₂ , мкмоль/л	13,1 (11,3;14,5)	14,2 (13,4;16,2)***	13,4 (12,8;15,4)**	13,5 (12,2;15,6)	12,9 (12,7;15,1)**	11,6 (10,3;13,0)***†††
NO ₃ , мкмоль/л	24,6 (21,6;29,7)	28,2 (23,7;35,6)***	25,6 (23,6;30,0)	26,2 (24,4;27,5)	23,7 (22,8;25,1)***	22,3 (21,1;23,6)***†††
NO _x , мкмоль/л	37,1 (35,3;45,8)	43,1 (37,9;50,3)***	39,3 (36,5;46,9)**	40,4 (36,6;43,7)	37,8 (35,8;39,8)***	34,4 (32,7;35,6)***†††
ADMA, мкмоль/л	0,44±0,11	0,40±0,12**	0,43±0,12	0,43±0,14	0,45±0,12	0,48±0,14*†
vWF:Ag, Ед/мл	0,835 (0,705;1,03)	0,850 (0,758;0,940)	0,841 (0,718;0,995)	0,836 (0,762;0,941)	0,853 (0,850;0,978)*	0,861 (0,768;0,960)*

Данные представлены в виде M±SD и Me (25%;75%); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – по сравнению с исходным значением в той же группе;
†p<0,05, ††p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ЭТ-1 – эндотелин-1, NO₂/NO₃ – оксиды азота, NO_x – суммарное содержание стабильных метаболитов оксида азота, ADMA – асимметричный диметиларгинин,
vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

выработки вазоконстрикторов и снижением секреции вазодилаторов, особенно NO, повышенное отложение коллагена в сосудистой стенке. Таким образом, создаются условия для развития ЭД [5,6]. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения [2]. Вместе с тем, оценка влияния собственно менопаузы на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки затруднена в связи с тем, что с наступлением менопаузы у женщин выявляются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, составляющие основу метаболического синдрома, каждый из которых может влиять на состояние сосудистой стенки и вызывать развитие ЭД. Эстрогены вызывают вазодилатацию посредством влияния на синтез NO, стимулируют открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов. Наступление менопаузы и связанное с ней снижение уровней эстрогенов неблагоприятным образом сказывается на механизмах вазодилатации [6], что было подтверждено в нашем исследовании.

Более половины обследованных женщин исходно имели нарушения ЭЗВД плечевой артерии, дисбаланс между продукцией релаксирующих и сосудосуживающих факторов. В ряде исследований было выявлено снижение суммарных метаболитов NO и повышение уровня ЭТ-1 у женщин постменопаузального периода по сравнению с пациентками репродуктивного возраста. Снижение эндотелий-зависимой релаксации на фоне возрастного эстрогенового дефицита создает основу для развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. В нашем исследовании у пациенток с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии отмечен и более выраженный дефицит NO, и повышенный уровень ADMA.

В настоящее время в связи с многообразием препаратов для проведения МГТ и неоднозначным их влиянием на сердечно-сосудистую систему неправомерно говорить о класс-эффекте препаратов, при этом важная роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений отводится гестагену, входящему в состав препарата для МГТ [8]. Синтетические прогестины в зависимости от своих фармакологических свойств при комбинации с эстрогенами могут нивелировать положительное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и ухудшать структурно-функциональные показатели сердца и сосудов [8]. Определенное влияние на функциональную активность эндотелия оказывает и способ приема препарата МГТ – пероральный прием эстрогенов в большей степени способствует снижению уровня ADMA по сравнению с трансдермальным приемом эстрогенов [9].

Изменения уровней маркеров и величины ЭЗВД плечевой артерии по результатам проведенного исследования свидетельствуют об определенном протективном эффекте на эндотелий сосудов МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг. Изменения функциональной активности эндотелия у женщин двух групп носили противоположный характер. На фоне МГТ отмечено возрастание ЭЗВД плечевой артерии на протяжении всего периода наблюдения, а у женщин без МГТ выявлена тенденция к уменьшению ЭЗВД. На фоне МГТ на протяжении всего периода наблюдения отмечено повышение концентрации вазодилатирующих факторов, значимое снижение уровней ЭТ-1 и ADMA к 12-му месяцу наблюдения. Схожие изменения лабораторных маркеров ЭД на фоне проводимой МГТ отмечены и в других исследованиях [10,11].

Отличительной особенностью проведенного нами исследования является длительность использования МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг – 5,2

(от 4,8 до 5,7) лет. Большинство исследований, оценивающих влияние МГТ на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, были ограничены временными рамками от нескольких месяцев до 1-3-х лет [12,13].

ДРСП является прогестагеном со свойствами антагониста рецепторов к альдостерону, т.е. обладает уникальными свойствами, не характерными для других синтетических прогестагенов. ДРСП способствует снижению АД, стимулирует выработку NO путем связывания с прогестероновыми и минералокортикоидными рецепторами, расположенными на эндотелиоцитах, запускает негеномный и геномный пути синтеза NO, не препятствуя синтезу NO, индуцированному эстрогенами [12,13]. Способность ДРСП снижать АД, препятствовать увеличению объема висцерального жира, благоприятно влиять на липидные изменения крови и выраженность проявлений метаболического синдрома может быть еще одним механизмом благоприятного влияния на структурно-функциональное состояние сосудов [5].

Заключение

У большинства женщин в периоде ранней постменопаузы выявлено нарушение функции эндотелия, что проявляется повышением уровня ЭТ-1 и vWF:Ag, снижением уровня метаболитов NO, нарушением ЭЗВД плечевой артерии. У женщин с нарушенной вазореактивностью плечевой артерии отмечен более низкий уровень NO и сопряженный с этим повышенный уровень ADMA. Изменения уровней маркеров функциональной активности эндотелия свидетельствуют о протективном влиянии на эндотелий сосудов комбинированной МГТ фиксированной комбинацией E2 1 мг/ДРСП 2 мг, что заключается в увеличении ЭЗВД плечевой артерии и стабильном росте метаболитов NO, снижении уровней ЭТ-1 и ADMA.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер Фарма АГ, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Bayer Pharma AG, but it did not affect study results and authors' own opinion.

References / Литература

1. Shabrov A.V., Apresjan A.G., Dobkes A.L., et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) [Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):733-42].
2. Anichkov D.A., Shostak N.A. Menopause and cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2005;1:37-42. (In Russ.) [Аничков Д.А., Шостак Н.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;1:37-42].
3. Szmulowicz E.D., Manson J.E., Rossouw J.E., et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. Menopause. 2011;18(6):603-10.
4. de Villiers T.J., Pines A., Panay N., et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric. 2013;16(3):316-37.
5. Salov I.A., Tolstov S.N., Mychka V.B., et al. Menopausal metabolic syndrome and hormone replacement therapy. Akusherstvo i Ginekologija. 2011;2:24-31. (In Russ.) [Салов И.А., Толстов С.Н., Мычка В.Б. и др. Менопаузальный метаболический синдром и заместительная гормональная терапия. Акушерство и Гинекология. 2011;2:24-31].
6. Arnal J.F., Fontaine C., Billon-GaleTs A., et al. Estrogen receptors and endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1506-12.
7. Cagnacci A., Tarquini R., Perfetto F., et al. Endothelin-1 and nitric oxide levels are related to cardiovascular risk factors but are not modified by estradiol replacement in healthy postmenopausal women. A cross-sectional and a randomized cross-over study. Maturitas. 2003;44(2):117-24.
8. Baber R.J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-50.
9. Verhoeven M.O., Hemelaar M., Van der Mooren M.J., et al. Oral, more than transdermal, oestrogen therapy lowers asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. J Intern Med. 2006;259(2):199-208.
10. Maffei S., Mercuri A., Zucchelli G.C., Vassalle C. Estrogen therapy effects on different vasoactive factors in recent postmenopausal healthy women. Int J Cardiol. 2006;107(2):194-9.
11. Silvestri A., Gambacciani M., Vitale C., et al. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. Maturitas. 2005;50(4):305-11.
12. Gambacciani M., Rosano G., Cappagli B., et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. Climacteric. 2011;14(1):18-24.
13. Simoncini T., Fu X.D., Caruso A., et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod. 2007;22(8):2325-34.

About the Authors:

Sergey N. Tolstov - MD, PhD, Candidate for a Doctor's Degree, Chair of Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Igor A. Salov - MD, PhD, Head of Chair of Obstetrics and Gynecology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Andrey P. Rebrov - MD, PhD, Head of Chair of Therapy, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Сведения об авторах:

Толстов Сергей Николаевич – к.м.н., докторант кафедры госпитальной терапии, Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Салов Игорь Аркадьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Объективные и субъективные факторы врачебного выбора лекарственного препарата

Евгения Борисовна Бабанская*, Лариса Васильевна Меньшикова

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал
Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
Россия 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Цель. Изучить факторы врачебного выбора в назначении лекарственного препарата (ЛП) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Проведено анкетирование 212 врачей (138 терапевтов и 42 врача общей практики) Иркутской области и Республики Бурятия с вопросами о выборе врачами оригинальных или дженерических ЛП и факторов, влияющих на этот выбор.

Результаты. Большинство респондентов предпочитают ЛП зарубежного производства, при этом они назначают как оригинальные, так и дженерические препараты (60,4%). Определяющим фактором в назначении препарата является его эффективность (91,5-95,3%). Основным источником информации о лекарственном препарате для врача является медицинская литература (78,3%). Только 23,6% врачей выбирают ЛП на основании результатов клинических исследований и информации о нем в специализированной медицинской литературе. Половина респондентов считают, что их знания по сердечно-сосудистым препаратам являются недостаточными. Врачам необходима и интересна информация по фармакокинетике и фармакодинамике препарата, побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях и результаты клинических исследований.

Заключение. При обучении врачей на профильных специальностях и циклах повышения квалификации необходимо больше делать акцент на клинической фармакологии сердечно-сосудистых препаратов.

Ключевые слова: врачебный выбор, факторы выбора, лекарственный препарат, фармакологический рынок, сердечно-сосудистые препараты.

Для цитирования: Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В. Объективные и субъективные факторы врачебного выбора лекарственного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):197-202. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-197-202>

Objective and Subjective Factors of Medical Drug Choice

Eugene B. Babanskaya*, Larisa V. Menshikova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Yubileinyi m/r 100, Irkutsk, 664049, Russia

Aim. To analyze the factors of medical choice in the prescription of medicinal drug (MD) for the treatment of cardiovascular diseases.

Material and methods. A questionnaire survey of 212 doctors (138 physicians and 42 general practitioners) was performed in Irkutsk region and Republic of Buryatia. Questions were related to the physicians' choice of the original or generic MD and the factors that influence this choice.

Results. The majority of respondents prefer the foreign MD, while they prescribed both original and generic drugs (60.4%). The determining factor in the prescription of MD is its efficacy (91.5-95.3%). The main source of information of MD for physicians is the medical literature (78.3%). Only 23.6% of doctors choose the MD based on the results of clinical trials and information about it in specialized medical literature. A half of the respondents believe that their knowledge of cardiovascular MD is insufficient. Doctors need and are interested in information on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD, side effects, drug interactions and results of clinical studies.

Conclusion. It is necessary to focus on the clinical pharmacology of cardiovascular MD during the training of doctors in specialized courses of continuous medical education.

Keywords: doctor's choice, factors of choice, medicinal drug, pharmacological market cardiovascular drugs.

For citation: Babanskaya E.B., Menshikova L.V. Objective and Subjective Factors of Medical Drug Choice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):197-202. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-197-202

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): hoart-forst@ya.ru

Received / Поступила: 28.01.2017

Accepted / Принята в печать: 10.03.2017

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленная их лидирующей позицией в структуре заболеваемости и смертности, определяет динамичное развитие фармакологического рынка сердечно-сосудистых лекарственных препаратов (ЛП) [1]. Так, в 2009 г. в России было реализовано 432 млн упаковок сердечно-сосудистых препаратов на сум-

му более 40 млрд рублей [2]. В данный сегмент входят 9 групп в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической международной классификацией лекарственных средств (Anatomical Therapeutic Chemical) [3]:

- препараты для лечения заболеваний сердца (C01)
- антигипертензивные препараты (C02)
- диуретики (C03)

- периферические вазодилататоры (C04)
- ангиопротекторы (C05)
- бета-адреноблокаторы (C07)
- блокаторы кальциевых каналов (C08)
- препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (C09)
- гиполипидемические препараты (C10)

При этом около 40% в стоимостном выражении приходилось на оригинальные препараты, и лидирующие позиции занимали зарубежные фармацевтические фирмы [2].

В октябре 2016 г. (по результатам обзора фармацевтического рынка в РФ DSM Group) объем продаж сердечно-сосудистых препаратов по стоимости составил 11,9%, занимая 3 место после ЛП для лечения заболеваний пищеварительного тракта (18,2%) и заболеваний респираторной системы (14,3%). При этом 57% препаратов (в натуральных единицах измерения), реализованных на рынке в данный период, являлись отечественными, которые занимали только 28% рынка (в стоимостном выражении), имея невысокую и доступную потребительскую стоимость, значительно уступая импортным ЛП. Анализ объема продаж коммерческого аптечного рынка показал, что 63,9% занимали дженерические препараты и 36,1% – оригинальные (в стоимостном выражении). Тройку лидеров по выручке при продаже ЛП среди фармацевтических фирм также занимали зарубежные производители (NOVARTIS, BAYER, SANOFI), а лидерами среди сердечно-сосудистых препаратов стали импортные препараты бисопролола, ацетилсалициловой кислоты и лозартана [4]. Данные результаты свидетельствуют об импортоориентированности отечественного фармацевтического рынка.

Учитывая, что сердечно-сосудистые ЛП являются рецептурной группой средств, именно врач во многом определяет характеристики данного фармацевтического сегмента. Изучение факторов, определяющих врачебный выбор препаратов для лечения ССЗ, побудило к проведению данной работы.

Материал и методы

Для изучения мотивов, которыми руководствуются врачи при назначении препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, было проведено анкетирование 212 врачей Иркутской области и Республики Бурятия. В анкете содержалась информация о специальности, месте работы, и 10 вопросов, на основании которых проводится выбор и назначение лекарственного препарата, на ряд вопросов возможен был выбор нескольких предложенных вариантов ответа. Статистический анализ выполнялся с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Анализ данных проводился через исследование их частот (%), посредством таблиц сопряженности с использо-

ванием критерия для сравнения их в группах с помощью хи-квадрат (χ^2). Статистически значимым различием считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В анкетировании приняли участие 212 врачей: 80,2% ($n=170$) – врачи поликлиник, и 9,8% ($n=42$) – врачи стационаров. Большинство респондентов являлись терапевтами – 65% ($n=138$) и 35% ($n=74$) – врачами общей практики (ВОП).

Результаты ответов на вопрос о предпочтениях в назначении сердечно-сосудистых препаратов (оригинальных или дженерических) представлены на рис. 1.

Как видно, наиболее часто в своей практике использовали комбинированную стратегию, назначая в равной степени и оригинальные, и дженерические ЛП. При этом данный вариант терапии выбирали в 1,6 раз чаще, чем ВОП [70% ($n=96$) против 43% ($n=32$); $p < 0,001$]. На второй позиции ($n=46$) по частоте назначения были оригинальные препараты. Данную позицию в большей степени (в 1,7 раз) поддерживали 29,7% ($n=22$) ВОП и всего 17,4% ($n=24$) терапевтов ($p=0,04$). На третьем месте по частоте было преимущественное назначение дженерических препаратов, и в 4 раза чаще использовали в лечении только дженерические препараты ВОП по сравнению с терапевтами [43,2% ($n=32$) против 10,1% ($n=14$); $p < 0,001$]. И только для 2,8% специалистов выбор препарата с учетом этой позиции являлся не принципиальным и не имел значения.

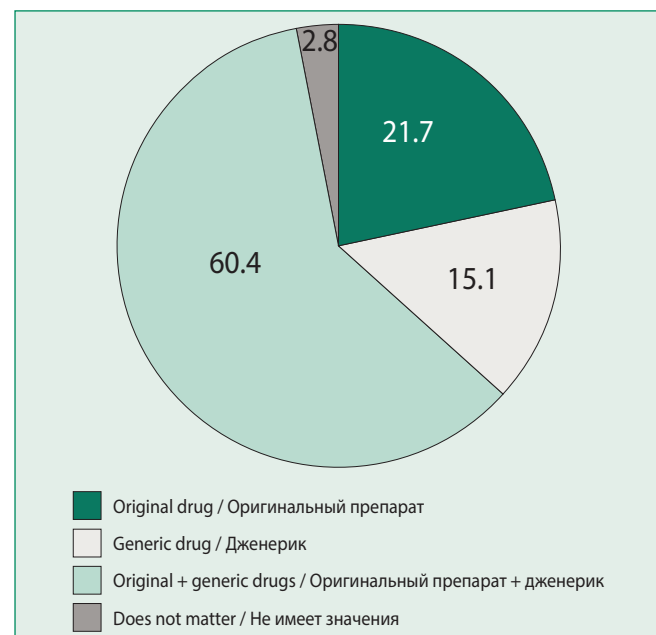


Figure 1. Preference in choosing of doctors between the original or generic drug (% of respondents)

Рисунок. 1. Предпочтение в выборе врачами между оригинальным или дженерическим препаратом (% респондентов)

Значительная часть респондентов (71,2%) при назначении препарата всегда учитывала страну, в которой он изготавливается, и производителя. Большинство врачей 63,2% (n=134) с данным вариантом ответа отметили, что в своей практике назначали ЛП импортного производства, соответственно, только 8,5% врачей использовали ЛП отечественного производства. В предпочтении импортных препаратов не было выявлено разницы между терапевтами и ВОП [65,2% (n=90) против 59,5% (n=44)]. Треть специалистов (28,3%) назначали лечение без учета страны и производителя, и применяли отечественные и импортные препараты в равной степени.

Как правило, под импортными ЛП подразумевается продукт, произведенный на территории Евросоюза, США и Канады. Доверие лечащего врача к этим препаратам обусловлено качеством его производства, соответствующим стандартам GMP (Good Manufactured Practice). Низкую активность в выборе отечественных ЛП тоже можно объяснить: так, в документе «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 г.» в разделе о положении российской фармацевтической промышленности сказано, что «большинство отечественных предприятий – производителей лекарственных средств выпускает продукцию из субстанций, не производящихся в России, в первую очередь, китайского и индийского производства, качество которых не всегда соответствует установленным требованиям». При этом 10% предприятий работали в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики, соответствующими международным требованиям (GMP) [5]. Законодательно переход на стандарты GMP был оформлен в 2013 г. (приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля лекарственных средств»), а в 2016 г. были установлены требования о наличии российского сертификата GMP

у зарубежных производителей при регистрации препаратов, что делает применение стандартов GMP обязательным на территории Российской Федерации. Возможно, в дальнейшем, это изменит отношение практикующих врачей к отечественным препаратам.

Следующий вопрос был поставлен таким образом: «всегда ли выбор ЛП соответствует личному выбору для себя и ваших близких?». Иначе говоря, смысл вопроса был таким: стали бы вы принимать те же препараты, которые рекомендуете своим пациентам. Две трети (63,2%) врачей (n=140) ответили, что такие же препараты всегда соответствуют возможным назначениям для себя лично и своих родственников. Одна треть (29,2%) специалистов при ответе на данный вопрос указала, что назначения для пациентов не всегда соответствуют личному выбору. И небольшая часть (4,7%; n=10) респондентов назначают пациентам те препараты, которые никогда не стали бы принимать сами и не посоветовали своим родным. Таким образом, возможно предположить, что большинство врачей все-таки уверены в качестве и безопасности назначаемых ими препаратов.

Далее, в анкете были предложены варианты, позволяющие ответить на вопрос «по каким характеристикам производится выбор оригинального и дженерического препарата» (рис. 2). Как оказалось, результаты клинических исследований, стоимость препарата, переносимость, терапевтическая эффективность, наличие побочных эффектов, желание самого пациента были одинаково важны при назначении врачом как оригинальных, так и дженерических средств. Определяющей характеристикой в выборе, по результатам ответов, стала эффективность ЛП как для оригинального препарата, так и для дженерика. Наименее значимую позицию занял вариант, предусматривающий желание самого пациента покупать и принимать оригинальный или дженерический препарат.

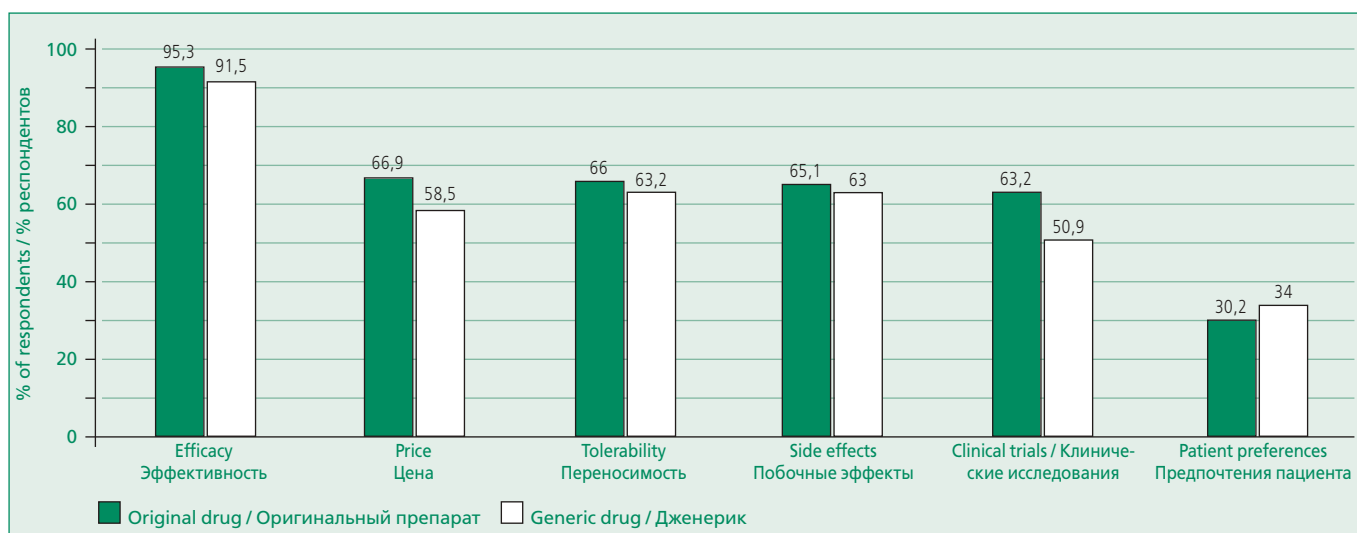


Figure 2. Factors influencing choice when prescribing an original or generic drug

Рисунок 2. Факторы, влияющие на выбор при назначении оригинального и дженерического препарата

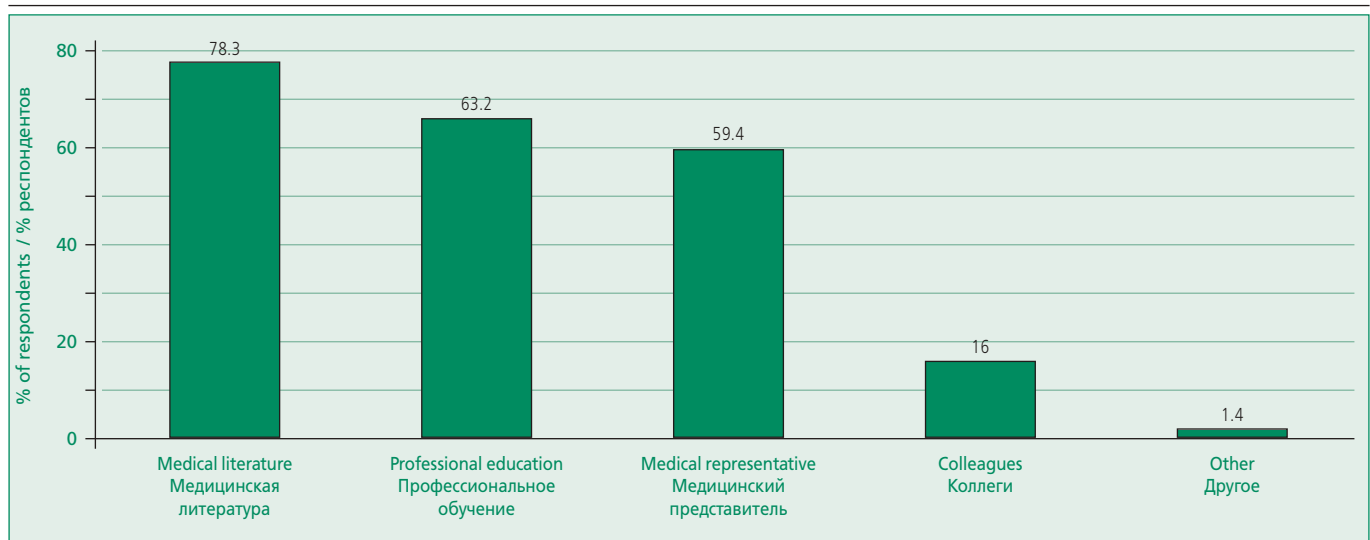


Figure 3. Sources of information for doctors about the drug

Рисунок 3. Источники информации для врачей о лекарственном препарате

Безусловно, лечение должно назначаться только специалистом, но при этом пациент должен быть осведомлен о цели терапии, эффектах назначаемых лекарств с учетом его покупательных возможностей, что необходимо для улучшения приверженности к лечению. Эта ситуация прописана в статье 74 закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (действующая редакция, 2016), согласно которой запрещено «предоставлять при назначении курса лечения пациенту недостоверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах, о медицинских изделиях, в том числе скрывать сведения о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов, медицинских изделий».

Данную информацию необходимо довести до больного при его обучении в школах по заболеванию (по артериальной гипертензии, стенокардии, хронической сердечной недостаточности и др.) или школах здоровья.

Так, в проведенном нами опросе среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выяснилось, что 25% пациентов не соблюдают рекомендации лечащего врача, и 34% не готовы к пожизненному приему ЛП, а предпочитают «курсовое» лечение. При этом определяющим в несоблюдении данных рекомендации по проводимой терапии по мнению самих пациентов ХСН являлась высокая стоимость препаратов (65% респондентов), что значительно превысило такие варианты, как наличие большого количества препаратов в лечении и его длительность (по 39%) [6].

По мнению практических врачей Москвы и Воронежа недостаточное лечение статинами пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) прежде всего обусловлено высокой стоимостью данных препаратов [7]. А опрос врачей г. Орел показал, что 38,6% всегда учитывают финансовые возможности пациентов в покупке

лекарств [8], и несомненно, цена препарата оказывает существенное влияние на выбор врача и самого пациента. Результаты исследования Всероссийского Центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ) показали, что 68% опрошенных врачей считали не вправе предоставлять пациенту недостоверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах, медицинских изделиях, в том числе, скрывать от пациента информацию о наличии лекарственных препаратов, медицинских изделий, имеющих более низкую цену. И 62% ответили, что лечащий врач, назначая пациенту лекарственный препарат, обязан сообщить ему приблизительную стоимость рекомендуемого, а также информировать о возможности его получения безвозмездно [9].

Шестой вопрос анкеты был об источниках информации о ЛП. Ответы респондентов представлены на диаграмме (рис. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что информация о препаратах, полученная врачами при обучении на циклах усовершенствований, заняла лишь второе место, при этом не намного опередив ответ о значимости медицинских представителей в получении информации о ЛП.

В 2010 г. ВЦИОМ было проведено всероссийское исследование «Изучение отношения врачей к вопросам лекарственного обеспечения населения, деятельности медицинских представителей, проекту ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» среди 1500 практикующих врачей в 71 населенном пункте и 50 областях, краях и республиках РФ. Согласно полученным данным основными источниками информации о препаратах для врачей являлись: на 1-м месте (в 72%) – медицинские конференции, конгрессы, симпозиумы, на 2-м (71%) – медицинский представитель, и на 3-м (44%) – справочники лекарственных препара-

ратов. Таким образом, роль медицинского представителя в образовании врача оказалась существенной. Так, 91% опрошенных врачей были информированы о новых препаратах, 62% – о новых показаниях существующих препаратов, и 50% – об инновационных методах и схемах лечения и диагностики [9].

В рамках данного исследования также было выявлено, что 48% опрошенных врачей считало, что импортные лекарства более эффективны, и при всех прочих равных условиях почти 46% врачей выпишут пациентам препарат импортного производства, и только 27% – отечественный ЛП. Свой выбор импортных препаратов медицинские работники в первую очередь объяснили тем, что эти лекарства более эффективные, действенные (39%), более качественные (34%). При выборе российских препаратов большинство врачей в первую очередь ориентированы на плохое финансовое положение своих пациентов, поскольку стоимость отечественных препаратов ниже, чем импортных.

Дженерическая направленность российского фармацевтического рынка объяснима. Назначение доступных по цене препаратов делает терапию для пациента более приемлемой. Согласно данным российского исследования ПИФАГОР II, 74,8% больных самостоятельно покупали гипотензивные препараты за полную стоимость в аптеках. И значительная часть пациентов с артериальной гипертензией в России, учитывая финансовые возможности, лечилась дженерическими препаратами (удельный вес оригинальных гипотензивных препаратов составлял всего 27%) [10].

Седьмой вопрос был о факторах, формирующих отношение к ЛП. Мы разделили их на объективные (включающие результаты клинических исследований, позиции в клинических рекомендациях и данные в фармацевтических лекарственных справочниках) и субъективные факторы, к которым относили следующие: установление личного контакта с медицинским представителем, качество других препаратов определенной фармацевтической фирмы, мнение пациента, мнение коллег о препарате, озвучивание названия препарата на циклах повышения квалификации, авторитет лектора. К сожалению, только пятая часть 23,6% врачей (n=50) выбрали пункт с объективными факторами. Большинство отвечающих (69,8%) руководствуется сочетанием данных факторов, определяющих выбор ЛП, и явное меньшинство (6,6%), использует только субъективные факторы при назначении лекарств.

В последнее время все чаще в зарубежной литературе и медицинских Интернет-сообществах поднимается вопрос об объективных критериях выбора ЛП врачом (при этом российских источников, посвященной столь неоднозначной теме, мы не нашли). Там приводятся данные, что в 2007 г., в частности, в американ-

ской фармацевтической промышленности работало 102000 торговых представителей, которые с постоянными визитами посетили около 661400 врачей страны. При этом фармацевтические компании по разным оценкам тратили на маркетинговые мероприятия для врачей до \$20 млрд в год, в то время как продажи топовых лекарств по рецепту составляли \$300 млрд. Так, еще в 2000 г. в журнале Американской медицинской ассоциации опубликованы результаты 29 исследований по факторам, влияющих на поведение лечащих врачей в Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Голландии и США. Было выявлено, что получение бесплатных образцов ЛП, профинансированные поездки на конференции и обеды способствовали более частому назначению конкретного препарата [11], при этом главный аргумент фирм-производителей – что визиты и общение с врачами носят только информационный характер. Результаты опроса российских врачей это подтверждают, но несколько зарубежных источников указали, что качество распространяемой промоционной информации не всегда соответствует данным доказательной медицины и официальных источников [11–14]. Поэтому различное взаимодействие фармацевтических фирм, безусловно, оказывает влияние на врачебный выбор в большинстве случаев.

На вопрос «необходимо ли знание результатов клинических исследований практикующему врачу» 99% ответили утвердительно (n=210). В современных условиях медицина должна быть основана на доказательствах, поэтому все многочисленные клинические рекомендации построены с учетом класса рекомендаций и уровня доказательств.

На вопрос «обладаете ли достаточной информацией о ЛП для лечения ССЗ» 53,8% (n=114) респондентов ответили утвердительно, и 46,2% (n=98) выбрали ответ «нет». При этом среди врачей, которые отметили наличие недостаточной информации о сердечно-сосудистых препаратах, преобладали врачи, работающие в поликлинике – 73,5%.

Проблема рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых препаратов была показана по результатам опросов, проведенных среди врачей других регионов [15, 16]. Так, анкетирование 281 московских врачей поликлиник показало, что о побочных эффектах статинов и бета-адреноблокаторов знали менее 40% опрошенных специалистов, и 22,6% не имели представлений об абсолютных противопоказаниях к назначению ЛП. В целом по вопросам фармакологии ЛП для лечения ССЗ правильно ответили только 62,3% специалиста, эффективности и безопасности лекарственной терапии – 51,4%, и приняли бы правильное решение в конкретной клинической ситуации только 35,2% [16].

Последний вопрос был о пользе и интересе в информации по ЛП (возможно было выбрать несколько

вариантов ответа). Оказалось, что в практической работе врачу необходимы сведения о фармакокинетике и фармакодинамике ЛС – 77,4% (n=164), лекарственных взаимодействиях – 77,4% (n=164), результатах клинических исследований ЛС – 73,6% (n=156) и побочных эффектах – 72,6% (n=154).

Заключение

Таким образом, из вышесказанного следует, что:

1. Врачи стараются назначать в своей практике как оригинальные, так и дженерические препараты импортного производства.

2. Не только ценовая политика влияет на выбор оригинального и дженерического препарата, а, прежде всего, его эффективность.

3. Основным источником информации о ЛП является медицинская специализированная литература, но, несмотря на данный факт, большую долю в выборе лекарственного средства составляют определенные субъективные факторы.

4. В своей практической работе врачам необходимо знание результатов клинических исследований, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, информации о лекарственных взаимодействиях и побочных эффектах препаратов.

5. Половина опрошенных врачей считают свою информированность по ЛП, используемых в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, недостаточной.

6. Согласно полученным результатам опроса, проведенного среди терапевтов и врачей общей практики, на профильных циклах повышения квалификации по данным специальностям необходимо уделять больше внимания клинической фармакологии сердечно-сосудистых препаратов.

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

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

References / Литература

1. Health care in Russia 2015. Statistical collection of Federal service of the state statistics. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. Accessed by December 12, 2016. (In Russ.) [Здравоохранение в России 2015. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf. Проверено 12.12.2016].
2. Uvarova J. Market cardiovascular drugs in Russia. Remedium. 2010;4:23-6. (In Russ.) [Уварова Ю. Рынок сердечно-сосудистых препаратов в России. Ремедиум. 2010;4:23-6].
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index. Accessed by December 12, 2016.
4. The pharmaceutical market in Russia (October 2016). Available at: http://dsm.ru/docs/analitics/october_2016_pharmacy_analysis.pdf. Accessed by December 12, 2016. (In Russ.) [Фармацевтический рынок России (Октябрь 2016). Доступно на: http://dsm.ru/docs/analitics/october_2016_pharmacy_analysis.pdf. Проверено 2.12.2016].
5. Strategy for medications supply to the population of the Russian Federation up to 2025. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/health/guarantee/15>. Accessed by December 12, 2016. (In Russ.) [Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года. Доступно на: <http://www.rosminzdrav.ru/health/guarantee/15>. Проверено 12.12.2016].
6. Menshikova L.V., Kolesnikova E. B. Chronic heart failure (epidemiology, risk factors for development and progression, diagnosis and treatment). Irkutsk: editorial and publishing department Irkutsk State Institute for Medical advanced Studies; 2011. (In Russ.) [Меньшикова Л.В., Колесникова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность (эпидемиология, факторы риска развития и прогрессирования, диагностика и лечение). Иркутск: РИО ИГИУБ; 2011].
7. Martsevich S.Yu., Drozdova L.Yu., Lukina Yu.B., Sinyagina N.V., Kheliya T.G. Evaluation by practicing doctors of the modern pharmacotherapy possibilities in patients with ischemic heart disease. Results of doctor interview in Moscow and Voronezh. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(2):145-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.Б., Синягина Н.В., Хелия Т.Г. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(2):145-8].
8. Shvets G.I., Povetkin S.V. Pharmacoeconomic study of doctors habits in prescriptions of antihypertensive drugs in town of Orel. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;1:6-9. (In Russ.) [Швец Г.И., Поветкин С.В. Фармакоэкономические аспекты приверженности врачей лечебно-профилактических учреждений Орла назначению антигипертензивных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;1:6-9].
9. The study of the attitude of doctors to the issues of drug provision for the population of medical representatives, the draft of the Federal law "About bases of health protection of citizens in Russian Federation". Available at: <http://www.epidemiolog.ru/publications/detail.php?ID=246942>. Accessed by December 12, 2016. (In Russ.) [Изучение отношения врачей к вопросам лекарственного обеспечения населения, деятельности медицинских представителей, проекту Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Доступно на: <http://www.epidemiolog.ru/publications/detail.php?ID=246942>. Проверено 12.12.2016].
10. Belousov Y.B., Leonova M.V., Belousov D.Y., et al. Results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in Russia (PYTHAGORAS II). Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika. 2004;1:17-27. (In Russ.) [Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). Качественная Клиническая Практика. 2004;1:17-27].
11. Wazana A. "Physicians and the Pharmaceutical Industry - Is a Gift Ever Just a Gift?" JAMA 2000; 283: 373-80.
12. Barros J.A. (Mis)information on drugs: the double standard practiced by pharmaceutical companies. Cad Saude Pub. 2000;16(2):421-7.
13. Shetty V.V., Karve A.V. Promotional literature: how do we critically appraise? J Postgrad Med. 2008;54(3):217-21.
14. Cardarelli R., Licciardone Jh.C., Taylor L.G. A cross-sectional evidence-based review of pharmaceutical promotional marketing brochures and their underlying studies: is what they tell us important and true? BMC Family Practice. 2006;7:13.
15. Martsevich S.Y., Oganisyan N.S., Dmitrieva N.A., Klimakov A.V. The state of arterial hypertension diagnostics and treatment, according to the results of the poll among physicians of Volgograd and Volgograd region. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2005;2:32-6. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Климаков А.В. Состояние диагностики и лечения артериальной гипертензии по данным опроса врачей Волгограда и Волгоградской области. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2005;2:32-6].
16. Kheliya T.G., Martsevich S.Yu., Selivanova G.B., et al. Knowledge of modern principles of rational cardiovascular therapy in Moscow primary care physicians: survey-based assessment. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2012;11(5):61-6. (In Russ.) [Хелия Т.Г., Марцевич С.Ю., Селиванова Г.Б., и др. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012; 11(5):61-6].

About the Authors:

Eugene B. Babanskaya - MD, PhD, Assistant, Chair of Family Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Larisa V. Menshikova - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Family Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Сведения об авторах:

Бабанская Евгения Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры семейной медицины, ИГМАПО – филиал РМАНПО

Меньшикова Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ИГМАПО – филиал РМАНПО

Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение

Екатерина Сергеевна Ильина^{1*}, Ольга Таймуразовна Богова¹,
Светлана Вартановна Горбатенкова², Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125284, Москва, ул. Поликарпова, 12/13

² Госпиталь ветеранов войн №2. Россия, 109472, Москва, Волгоградский пр., 168

В статье представлен разбор клинического случая пациентки С. 86 лет, госпитализированной в офтальмологическое отделение госпиталя с диагнозом «осложненная незрелая катаракта левого глаза, открытоугольная глаукома, возрастная макулодистрофия». У пациентки на фоне приема местной формы бета-адреноблокатора в сочетании с диуретиками развился эпизод падения с кратковременной потерей сознания, выраженной гипотонией и брадикардией (артериальное давление – 40/10 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 32 уд/мин). В данном клиническом случае развитие серьезной нежелательной реакции достоверно связано с неблагоприятным взаимодействием лекарственных средств (по шкале Horn-Hansten).

Ключевые слова: геронтологический пациент; мультиморбидность; полипрагмазия; падение; лекарственные средства, повышающие риск падения; нежелательная лекарственная реакция; шкала Horn-Hansten; межлекарственные взаимодействия.

Для цитирования: Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Сычев Д.А. Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):203-206. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-203-206>

Falling of Senile Age Patient as an Adverse Event Associated with the Use of Medicines: Case Report

Ekaterina S. Ilina^{1*}, Olga T. Bogova², Svetlana V. Gorbatenckova², Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Polikarpova ul. 12/13, Moscow, 125284 Russia

² War Veterans Hospital №2. Volgogradskii Prospekt 168, Moscow, 109472 Russia

The article presents a case report of 86 years old patient S. (woman), hospitalized in the ophthalmology department of the hospital with a diagnosis of "complicated immature cataract of the left eye, open-angle glaucoma, age-related macular degeneration". The patient experienced an episode of a fall with a short-term loss of consciousness, severe hypotension (blood pressure – 40/10 mmHg), and bradycardia (heart rate – 32 beats/min) while receiving a local form of beta-blocker in combination with diuretics. In this clinical case, the development of serious adverse reaction is significantly associated with adverse drug interaction (according to Horn-Hansten scale).

Keywords: elderly patient; multimorbidity; polypragmasy; falling; fall risk-increasing drugs; adverse drug reaction; Horn-Hansten scale; drug-drug interactions.

For citation: Ilina E.S., Bogova O.T., Gorbatenckova S.V., Sychev D.A. Falling of Senile Age Patient as an Adverse Event Associated with the Use of Medicines: Case Report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):203-206. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-203-206

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ilinaes@rmapo.ru

Received / Поступила: 06.12.2016

Accepted / Принята в печать: 16.01.2017

Увеличение средней продолжительности жизни населения, особенно в развитых странах, наряду с успехами современной медицины и фармакологии привело к увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста, страдающих несколькими заболеваниями одновременно (мультиморбидность), для лечения которых необходим постоянный прием лекарственных средств (ЛС) различных фармакологических групп. Стремление повысить эффективность лечения и попытка

лечить пациента от всех имеющихся у него заболеваний может явиться причиной полипрагмазии [1]. Полипрагмазия определяется как одновременное и порой необоснованное назначение большого (более пяти наименований) количества ЛС. Полипрагмазия встречается примерно у 56% пациентов в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет [1-3]. В условиях полипрагмазии чаще возникают опасные взаимодействия, так, одновременное назначение двух ЛС в ре-

зультате их взаимодействия приводит к развитию неблагоприятных побочных реакций у 6% пациентов, а при назначении 5 ЛС частота их возрастает до 50% [1,3,4].

В публикациях последних лет регулярно появляются сообщения о случаях развития неблагоприятного взаимодействия между ЛС, также описаны возникающие при этом случаи нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе серьезных и даже с летальным исходом. Проблема безопасности больных, связанная с применением нерациональных и потенциально опасных комбинаций ЛС, которые могут сопровождаться взаимодействием, приводящим к снижению не только эффективности фармакотерапии, но и к развитию НЛР, становится все более актуальной, особенно при ведении пациентов пожилого и старческого возраста в условиях мультиморбидности и полипрагмазии [1, 5-7].

Комбинации ЛС являются потенциально опасными в 17-23% случаев, а у 6-8% пациентов развиваются НЛР, вызванные взаимодействием назначенных ЛС. У пациентов старших возрастных групп в силу особенностей фармакодинамики и фармакокинетики ЛС значительно возрастает частота и тяжесть НЛР, и, в частности – падений [1, 4, 8, 9]. Так, выделена группа ЛС, способных повышать риск падений (СПРП; Fall risk-increasing drugs, FRIDs) [1, 4, 10, 11].

Наиболее опасными в повышении риска падений у лиц данного возраста являются антиаритмические, антиангинальные и антигипертензивные препараты: альфа-адреноблокаторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и некоторые диуретики, особенно в сочетании с седативными препаратами.

Наиболее частыми причинами падения, связанными с приемом ЛС, являются:

1) седация с замедлением времени реакции и нарушением равновесия;

2) артериальная гипотензия, включающая 3 синдрома – ортостатическую гипотензию, вазодепрессорный вазовагальный синдром, гиперчувствительность каротидного синуса;

3) брадикардия, тахикардия или периоды асистолии [10, 12].

Обычно падения, ассоциированные с приемом ЛС, являются следствием изменения (увеличения) дозы лекарства, принимаемого пациентом и/или приемом дополнительно назначенного врачом препарата (по данным Британского гериатрического общества, 2011) [9].

Проблему падений, связанных с назначением ЛС, повышающих риск, иллюстрирует описанное ниже клиническое наблюдение.

Пациентка С., 86 лет была госпитализирована в офтальмологическое отделение Госпиталя 03 сентября 2015 г. с основным диагнозом «осложненная незрелая

катаракта левого глаза. Открытоугольная глаукома. Возрастная макулодистрофия». Сопутствующие диагнозы: хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), бессимптомная ишемия миокарда. Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертония 3 степени. Хроническая сердечная недостаточность 1 ФК. Синдром слабости синусового узла. Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Цереброваскулярная болезнь. Последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК 1999, 2009, 2012 гг.). Хроническая ишемия головного мозга. Хроническая вертебро-базиллярная недостаточность. НCV носительство. Хронический обструктивный бронхит, вне обострения. Эмфизема. Диффузный пневмосклероз. Сахарный диабет 2 типа, в стадии компенсации. Герпетический ганглиолит на уровне С2-С3. Распространенный остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом.

В течение многих лет пациентка С. страдает безлевой формой ИБС, артериальной гипертонией 3 степени с повышением артериального давления (АД) 180/110 мм рт. ст. Неоднократно перенесла ОНМК. Сахарный диабет 2 типа с 2007 г. В 2013 г. у нее была выявлена глаукома и осложненная незрелая катаракта левого глаза с прогрессирующим снижением зрения.

8 сентября 2015 г. больной в плановом порядке была проведена операция «Экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы». Послеоперационный период протекал благополучно. Ежедневное двукратное измерение уровня АД показало, что цифры АД не превышали 120/70 мм рт. ст.

Однако 14 сентября 2015 г. в 7 ч. 45 мин. у пациентки во время очередной инстилляцией 0,5% раствора тимолола развилось головокружение с кратковременной потерей сознания и падением. Зарегистрирована выраженная гипотония и брадикардия (АД – 40/10 мм рт. ст., ЧСС – 32 уд/мин), в связи с чем пациентка была переведена в реанимационное отделение. Падение не привело к тяжелым травматическим повреждениям, так как случилось в присутствии медперсонала (рентгенологическое исследование не проводилось).

При анализе листа назначения нами было выявлено, что пациентка с 03 сентября 2015 г. получала по назначению офтальмолога – инстилляцией тимолола 0,5% раствора по 2 капли 2 р/д в оба глаза, дексаметазона 2 капли 3 р/д в левый глаз, сульфацил натрия 20% 2 капли 3 р/д в оба глаза; индапамид 2,5 мг/д утром внутрь по поводу артериальной гипертонии (назначение терапевта); диазепам 2 мл внутримышечно однократно накануне операции с целью седации (назначение анестезиолога).

После операции «Экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы», успешно проведенной 08.09.2015 г., с 09 сентября

Table 1. The Horn-Hansten scale for determining the degree of reliability of the cause-effect relationship "unwanted reaction - drug interaction" in patient C.

Таблица 1. Шкала Horn-Hansten по определению степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие ЛС» у пациентки С.

Вопросы	Варианты ответов	Баллы
1. Есть ли достоверные данные о взаимодействии конкретных ЛС у людей?	Хорошо известная НЛР	2
2. Известно ли к настоящему времени, что основное ЛС* может изменять свои эффекты под действием взаимодействующего ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
3. Известно ли к настоящему времени, что взаимодействующее ЛС** может вступать в реакции взаимодействия с основным ЛС?	Подтвержденные данные существуют	2
4. Существует ли связь НЛР со временем одновременного приема препаратов	Присутствует	2
5. Происходит ли ослабление проявлений взаимодействия ЛС после отмены взаимодействующего ЛС, без каких-либо изменений в приеме основного ЛС?	Нет данных/невозможно оценить, так как НЛР необратима	0
6. Происходит ли возобновление НЛР при повторном назначении взаимодействующего ЛС на фоне использования основного ЛС?	Нет информации	0
7. Существуют ли обоснованные альтернативные объяснения развития НЛР?***	Нет информации	0
8. Наблюдалось ли изменение концентрации основного ЛС в крови (или других жидкостях) соответственно предполагаемому взаимодействию?	Нет данных	0
9. Подтверждается ли лекарственное взаимодействие какими-либо объективными доказательствами воздействия на эффекты основного ЛС (кроме изменения концентрации из вопроса 8)?	Выраженное изменение клинических эффектов	2
10. Отмечалось ли увеличение/уменьшение проявлений НЛР при взаимодействии ЛС после увеличения/снижения дозы взаимодействующего ЛС?	Присутствует зависимость доза-эффект	2
11. Отмечал ли пациент аналогичную реакцию на ту же или подобную комбинацию ЛС при любых прежних приемах?	Нет информации	0
12. Происходит ли возобновление НЛР при назначении плацебо на фоне использования основного ЛС (после отмены взаимодействующего ЛС)?	Нет информации	0
ИТОГО		12
ЛС – лекарственное средство, НЛР – нежелательная лекарственная реакция		
*основной препарат – ЛС (тимолол), оказывающее основное действие, которое изменяется на фоне взаимодействия;		
**взаимодействующий препарат – ЛС (индапамид), которое изменяет действие основного препарата;		
***необходимо учитывать возраст, неправильную дозировку ЛС, конкретную клиническую ситуацию, воздействие других факторов риска и т.д.		

Table 2. The degree of reliability of the cause-effect relationship "adverse effect - drug interaction"

Таблица 2. Степень достоверности причинно-следственной связи «НЛР – взаимодействие ЛС»

Степени достоверности ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС»	Результат	Показатели баллов
Определенная		>18
Вероятная	12	10-17
Возможная		4-9
Сомнительная		<4
ПСС – причинно-следственная связь, НЛР – нежелательная лекарственная реакция, ЛС – лекарственное средство		

2015 г. пациентке С. дополнительно офтальмологом были назначены: глазные капли тропикамида 0,5% по 1 капле 2 р/д для профилактики мидриаза; ацетазоламид 125 мг 2 р/д для снижения внутриглазного давления; дексаметазон 4 мг 1 мл 1 р/д внутримышечно и диклофенак натрия 75 мг 3 мл 1 р/д внутримышечно (9 и 11 сентября 2015 г.)

При анализе листа назначений выяснилось, что после проведенной операции пациентке к плановой терапии были добавлены ацетазоламид и тропикамид, которые в сочетании с уже назначенным тимололом и индапамидом могли вызвать выраженную гипотонию и брадикардию, что, по-видимому, и явилось причиной падения.

Учитывая необходимость назначения каждого из перечисленных ЛС, лечащему врачу нужно было учитывать возможные эффекты их взаимодействий с возможной корректировкой доз или отменой препарата.

Анализ НЛР, связанных с лекарственным взаимодействием, является особенно актуальной и сложной задачей для клинического фармаколога. При анализе сообщений о НЛР весьма важным является определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) «НЛР – взаимодействие ЛС». В большей степени решению данной проблемы отвечает шкала Horn-Hansten, представленная в 2007 г. [5, 6, 13]. В ней используются опросники, ориентированные на получение конкретных ответов, выраженных коли-

чественно в баллах, где число баллов соответствует определенной степени достоверности. Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) «НЛР – взаимодействие ЛС» является чрезвычайно важным этапом оценки НЛР. Определение СД ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС» предполагает проведение анализа с целью получения доказательств того, что именно данная комбинация препаратов явилась причиной возникших у конкретного больного НЛР.

В процессе оценки данного случая необходимо получить ответы по шкале «НЛР – взаимодействие ЛС», которые ранжируются по баллам (табл. 1, 2).

Таким образом, степень достоверности связи НЛР с взаимодействием назначенных ЛС, определенная по шкале определения СД ПСС «НЛР – взаимодействие ЛС», может быть отнесена к категории «вероятная».

У данной пациентки с мультиморбидностью и вынужденной полипрагмазией подбор наиболее безопасных ЛС должен был быть основан на применении клинко-фармакологических инструментов для рационализации фармакотерапии, в частности – ограничительных списков и перечней потенциально неподходящих лекарств (potentially inappropriate medication - PIM) для пациентов старших возрастных категорий [1], но наиболее известные PIM-перечни не содержали информацию об ограничении применения конкретных ЛС по

этому случаю. Нам удалось выявить опасное взаимодействие между ЛС по шкале взаимодействий (http://www.drugs.com/drug_interactions) между тимололом, офтальмологической формой бета-адреноблокатора и индапамидом – тиазидным диуретиком, которое расценивается по степени тяжести как «умеренное» (повышение степени риска развития гипотонии и брадикардии, повышенный риск развития головокружения, обмороков, аритмии, слабости, потеря управления уровня гликемии).

Бета-адреноблокаторы, в частности, тимолол в виде офтальмологических капель также включены в перечень лекарственных средств высокого риска развития падений как в монотерапии, так и в комбинации [10].

Таким образом, фармакотерапия пациентки С. должна была назначаться врачом совместно с клиническим фармакологом с учетом возможности развития неблагоприятных лекарственных реакций на фоне опасных взаимодействий.

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. Sychev D.A. Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions, Manual for Physicians. St. Petersburg: TSOP "Professia"; 2016. (In Russ.) [Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения, Учебное пособие для врачей. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016].
2. Dvoretzky L.I. Iatrogenic events in elderly patients. *Vrach.* 2012;(5):14-7. (In Russ.) [Дворецкий Л.И. Ятрогенные события у пожилых больных. *Врач.* 2012;(5):14-7].
3. Ostroumova O.D., Batutina A.M., Zylova A.A. Patient interaction: are there "ideal" drugs for use in polypharmacy conditions? *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2003;21:1152. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зылова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? *Русский Медицинский Журнал.* 2003;21:1152].
4. Ilyina E.S., Sychev D.A., Bogova O.T. Medicines as a risk factor for falls of gerontological patients with cardiovascular diseases with polymorbidity. *Vestnik Vserossiyskogo Obshchestva Spetsialistov po Mediko-sotsial'noy Ekspertize, Reabilitatsii i Reabilitatsionnoy Industrii.* 2015;(4): 111-8. (In Russ.) [Ильина Е.С., Сычев Д.А., Богова О.Т. Лекарственные средства как фактор риска падений геронтологических пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с полиморбидностью. *Вестник Всероссийского Общества Специалистов по Медико-социальной Экспертизе, Реабилитации и Реабилитационной Индустрии.* 2015;(4):111-8].
5. Kazakov A.S. Determination of the degree of reliability of causation "adverse reaction - drugs interaction". *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2013;(5):38-43. (In Russ.) [Казakov А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств». *Русский Медицинский Журнал.* 2013;(5):38-43].
6. Horn J.R., Hansten P.D., Chan L.N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-80.
7. Juurlink D.N., Mamdani M., Kopp A., et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *The Journal of the American Medical Association.* 2003;289:652-8.
8. Lepakhin V.K., Astakhova A.V., Ushkalova E.A., et al. Development of methods for studying and preventing complications of pharmacotherapy. Tutorial. Moscow: RUDN; 2008. (In Russ.) [Лепехин В.К., Астахова А.В., Ушкалова Е.А., и др. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии. Учебное пособие. Москва: РУДН; 2008].
9. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C., et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172:1739-44.
10. Darowski A., Dwight J., Reynolds J., Radcliffe J. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet, National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. Available at: http://www.bgs.org.uk/campaigns/fallsafe/falls_drug_guide.pdf. Checked by April 09, 2017.
11. Huang A.R., Mallet L., Rochefort C.M., et al. Medication-Related Falls in the Elderly. *Drugs & Aging.* 2012;29(5):359-76.
12. Dutta R. Falls in older people. *Guidelines in Practice.* 2014;17(6):52-9.
13. Horn J.R., Hansten D. How to assess drug interaction: case reports. *Pharmacy Times.* 2006;72:26.

About the Authors:

Ekterina S. Ilyina – teacher, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Olga T. Bogova – MD, PhD, Professor, Chair of Geriatrics and Medico-Social Expertise, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Svetlana V. Gorbatenkova – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medicine, War Veterans Hospital №2 (Moscow)

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Сведения об авторах:

Ильина Екатерина Сергеевна – преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Богова Ольга Таймуразовна – д.м.н., профессор, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, РМАНПО
Горбатенкова Светлана Вартаковна – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части Госпиталя ветеранов войн №2 г. Москвы

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клиничко-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА)

Михаил Михайлович Лукьянов^{1*}, Александр Николаевич Козминский²,
Сергей Юрьевич Марцевич¹, Сергей Степанович Якушин²,
Александр Николаевич Воробьев², Александр Васильевич Загребельный¹,
Роман Петрович Мясников¹, Кристина Геннадьевна Переверзева²,
Екатерина Алексеевна Правкина², Елена Юрьевна Андреевская¹,
Екатерина Николаевна Белова¹, Александр Дмитриевич Деев¹,
Кляшторный Владислав Георгиевич¹, Егор Викторович Кудряшов¹,
Сергей Анатольевич Бойцов¹

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

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

Цель. Изучить клиничко-анамнестические характеристики, частоту назначения в амбулаторной практике ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и β -адреноблокаторов (β -АБ), приверженность медикаментозной терапии у больных с сочетанием хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ) и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе в РЕгистре кардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА).

Материал и методы. В рамках регистра РЕКВАЗА выполнен анализ данных в группах пациентов с сочетанием ХСН, АГ и перенесенного ИМ ($n=406$) и пациентов с сочетанием ХСН, АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) без анамнеза ИМ ($n=1897$). В этих группах сопоставлены структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих некардиальных заболеваний, выраженность клинических проявлений ХСН, ИБС и АГ, частота назначения ИАПФ/БРА и β -АБ, приверженность медикаментозной терапии (по опроснику Мориски-Грина).

Результаты. Больные с сочетанием ХСН, АГ и ИБС с и без ИМ в анамнезе значительно различались по доле лиц мужского пола (47,8% против 24,9%, соответственно), частоте наличия фибрилляции предсердий (25,9% против 20,5%, соответственно), сахарного диабета (27,3% против 15,7%, соответственно) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (17,2% против 10,7% соответственно). При этом в сравниваемых группах не было значимых различий среднего возраста ($69,9 \pm 11,0$ против $70,3 \pm 11,0$ лет, соответственно), а также частоты наличия в анамнезе болезней органов дыхания, хронической болезни почек, заболеваний органов пищеварения, ожирения и анемии. У больных с сочетанием ХСН, АГ и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) по сравнению с пациентами без ПИКС значительно чаще диагностировались 3-4 функциональный класс ХСН (62% против 47,9%, соответственно), АГ 3 степени (92,5% против 84,2%, соответственно), стенокардия напряжения 3-4 функционального класса (84,4% против 66,4%, соответственно). У больных с ПИКС чаще ($p<0,05$) назначались β -АБ (56,7% против 42,2%, соответственно), комбинация ИАПФ/БРА с β -АБ (44,6% против 35,1%, соответственно), но реже – ИАПФ/БРА (73,7% против 77,6%, соответственно). Доля лиц, приверженных лечению (4 балла по шкале Мориски-Грина) была большей у больных с ПИКС (37,2% против 30,6%, соответственно; $p<0,05$).

Заключение. Больные с ХСН в сочетании с АГ и ПИКС по сравнению с пациентами без ПИКС характеризовались большей частотой наличия фибрилляции предсердий, сахарного диабета и перенесенного ОНМК, более тяжелым клиническим течением ХСН, АГ и ИБС, большей частотой назначения β -АБ, комбинации ИАПФ/БРА и β -АБ, меньшей частотой назначения ИАПФ/БРА, а также более высокой приверженностью медикаментозной терапии. У данной категории больных частота прогностически значимых назначений ИАПФ/БРА и β -АБ является совершенно недостаточной, при этом была привержена медикаментозному лечению лишь треть пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, амбулаторная практика, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторы, регистр, оценка соответствия терапии клиническим рекомендациям, приверженность лечению.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Мясников Р.П., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Андреев Е.Ю., Белова Е.Н., Деев А.Д., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.Н., Бойцов С.А. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):207-212. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212>

Patients with Combination of Chronic Heart Failure, Hypertension and History of Myocardial Infarction: Clinical and Anamnestic Characteristics, Administration of ACE Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, β-Blockers and Adherence to the Drug Therapy (Data of Outpatient Registry RECVASA)

Mikhail M. Loukianov^{1*}, Alexander N. Kozminsky², Sergey Yu. Martsevich¹, Sergey S. Yakushin², Alexander N. Vorobyev², Alexander V. Zagrebelnyy¹, Roman P. Myasnikov¹, Kristina G. Pereverzeva², Ekaterina A. Pravkina², Elena Yu. Andreenko¹, Ekaterina N. Belova¹, Alexander D. Deev¹, Vladislav G. Klyashtorny¹, Egor V. Kudryashov¹, Sergey A. Boytsov¹

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

² I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To assess the clinical and anamnestic characteristics, the prescription rate of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin receptor blockers (ARB) and β-blockers in the outpatient practice, adherence to drug therapy in patients with a combination of chronic heart failure (CHF), hypertension (HT) and history of myocardial infarction (MI) in the frame of Cardiovascular Disease Registry (RECVASA).

Material and methods. Data analysis in groups of patients with a combination of CHF, HT and the history of MI (n=406) and patients with a combination of CHF, HT and ischemic heart disease (IHD) without history of MI (n=1897) was performed in the frame of RECVASA registry. The structure of the associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases, the severity of the clinical manifestations of CHF, IHD and HT, the prescription rate of the ACEI/ARB and β-blockers, the adherence to drug therapy (according to the Morisky-Green test) were studied in groups.

Results. Patients with a combination of CHF, HT and IHD with or without MI history significantly differed in the proportion of men (47.8% vs 24.9%, respectively), prevalence of atrial fibrillation (25.9% vs 20.5%, respectively), diabetes mellitus (27.3% vs 15.7%, respectively) and the stroke history (17.2% vs 10.7%, respectively). The mean age (69.9 ± 11.0 vs 70.3 ± 11.0 years, respectively), as well as the prevalence of the history of respiratory diseases, chronic kidney disease, digestive diseases, obesity and anemia, did not differ significantly. Patients with a combination of CHF, HT and post-infarction cardiosclerosis (PICS) compared with patients without PICS significantly more often had CHF class 3-4 NYHA (62% vs 47.9%, respectively), HT of degree 3 (92.5% vs 84.2%, respectively), stable angina class 3-4 (84.4% vs 66.4%, respectively). Patients with PICS significantly ($p < 0.05$) more often received β-blockers (56.7% vs 42.2%, respectively), a combination of ACEI/ARB plus β-blockers (44.6% vs 35.1%, respectively), but less often – monotherapy with ACEI/ARB (73.7% vs 77.6%, respectively). The proportion of patients with adherence to treatment (4 points on the Morisky-Green scale) was greater in patients with PICS (37.2% vs 30.6%, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. Patients with CHF in combination with HT and PICS compared with patients without PICS had more prevalence of atrial fibrillation, diabetes mellitus and stroke history, more severe course of CHF, HT and IHD, greater prescription rate of β-blockers, combinations of ACEI/ARB plus β-blockers, but less prescription rate only ACEI/ARB, higher adherence to treatment. The prescription rate of prognostically significant ACEI/ARB and β-blockers in these patients is inadequate, and only one third of patients are adherent to treatment.

Keywords: chronic heart failure, history of myocardial infarction, hypertension, outpatient practice, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, β-adrenoblockers, registry, evaluation of compliance with clinical guidelines, adherence to treatment.

For citation: Loukianov M.M., Kozminsky A.N., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V., Myasnikov R.P., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Andreenko E.Yu., Belova E.N., Deev A.D., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V., Boytsov S.A. Patients with Combination of Chronic Heart Failure, Hypertension and History of Myocardial Infarction: Clinical and Anamnestic Characteristics, Administration of ACE Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, β-Blockers and Adherence to the Drug Therapy (Data of Outpatient Registry RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):207-212. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212

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

Received / Поступила: 04.04.2017

Accepted / Принята в печать: 10.04.2017

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), основными причинами развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), оказывающей дополнительное негативное влияние на прогноз, по сравнению с АГ и ИБС без развития данного осложнения [1-7]. По данным российского исследования ЭПОХА-ХСН основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев), в т.ч. ИБС с перенесенным ИМ – 13%. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [2,3].

Сочетание ХСН, АГ и перенесенного ранее инфаркта миокарда (ИМ) является состоянием еще более высокого риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем каждая из его составляющих в отдельности. В клинических рекомендациях по лечению ХСН, АГ и ИБС особо важное значение придается высокой эффективностью и благоприятному действию на прогноз ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и β-адреноблокаторов (β-АБ), особенно при сочетании АГ с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) [5-7, 12-14] и/или ХСН [1, 4, 8-11], что доказано многочисленными исследованиями

Вопрос о соответствии клиническим рекомендациям реальной медицинской практики лечения больных с тремя и более диагнозами ССЗ, в частности – в случае сочетания ИБС, АГ, ХСН и ПИКС почти не изучен в рамках рандомизированных клинических исследований, имеются лишь отдельные публикации по результатам создания регистров ССЗ [15, 16]. Кроме того, принципиально важное значение для достижения положительного результата назначения лекарственных препаратов по поводу ССЗ имеет приверженность пациентов лечению [17, 18]. В частности, по данным мета-анализа 44 проспективных исследований приверженность пациентов длительной терапии составляет не более 60%, что существенно снижает эффективность первичной и вторичной профилактики и не позволяет в должной мере снизить смертность от ССЗ [18].

В связи с вышеизложенным является актуальной цель исследования – оценить клинико-анамнестические характеристики, частоту назначения в амбулаторной практике ИАПФ/БРА и β-АБ, приверженность медикаментозной терапии у больных с сочетанием ХСН, АГ и перенесенного ИМ в рамках регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА.

Материал и методы

В рамках амбулаторного регистра РЕКВАЗА проведен анализ данных в группах пациентов с сочетанием ХСН, АГ и перенесенного ИМ (406 человек) и пациентов с сочетанием ХСН, АГ и ИБС, не переносивших ИМ (1897 человек). На основании данных амбулаторных карт в этих группах пациентов сопоставлены структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих некардиальных заболеваний, выраженность клинических проявлений ХСН, ИБС и АГ, частота назначения ИАПФ/БРА и β-АБ, приверженность медикаментозной

терапии. Оценено соответствие клиническим рекомендациям частоты назначения ИАПФ/БРА, β-АБ и их комбинации. Приверженность медикаментозному лечению оценивали по опроснику Мориски-Грина [19]. Подробное описание дизайна исследования РЕКВАЗА, результаты валидации диагнозов ИБС, АГ, ХСН и общий сравнительный анализ частоты назначения основных групп лекарственных препаратов были представлены нами в предшествующих публикациях [15, 16].

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

Результаты

Возрастные, гендерные характеристики и сопутствующая патология у больных с сочетанием ХСН, АГ и ИБС при наличии/отсутствии ПИКС представлены в табл. 1. Из этих данных следует, что больные с сочетанием ХСН, АГ и ИБС, переносившие и не переносившие ранее ИМ, значимо различались по доле лиц мужского пола, частоте наличия фибрилляции предсердий, сахарного диабета и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Не было значимых различий среднего возраста ($69,9 \pm 11,0$ и $70,3 \pm 11,0$ лет), а также частоты наличия в анамнезе болезней органов дыхания, хронической болезни почек, заболеваний органов пищеварения, ожирения и анемии ($p < 0,05$).

Характеристики клинического течения ХСН, АГ, ИБС у больных с наличием/отсутствием ПИКС приведены в

Table 1. Age, gender characteristics and concomitant diseases in patients with a combination of chronic heart failure, hypertension and coronary heart disease with/without postinfarction cardiosclerosis

Таблица 1. Возрастные, гендерные характеристики и сопутствующая патология у больных с сочетанием ХСН, АГ и ИБС при наличии/отсутствии ПИКС

Возрастно-половые характеристики, сопутствующая патология	ХСН, АГ, ИБС без ПИКС (n = 1897)	ХСН, АГ, ИБС с ПИКС (n = 406)	p
Возраст, лет	70,3±10,7	69,9±11,0	>0,05
Мужчины, %	24,9	47,8	0,0001
Фибрилляция предсердий, %	20,5%	25,9%	0,02
ОНМК в анамнезе, %	10,7%	17,2%	0,0002
Сахарный диабет, %	15,7%	27,3%	0,003
Болезни органов дыхания, %	29,7%	29,6%	0,94
Хроническая болезнь почек, %	43,8%	49,0%	0,12
Болезни органов пищеварения, %	64,7%	63,3%	0,60
Ожирение, %	15,6%	12,6%	0,12
Анемия, %	8,4%	7,4%	0,39
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения			

Table 2. Characteristics of clinical course of chronic heart failure, hypertension and ischemic heart disease in patients with/without postinfarction cardiosclerosis

Таблица 2. Характеристики клинического течения ХСН, АГ, ИБС у больных с наличием/отсутствием ПИКС

Параметр	ХСН, АГ, ИБС без ПИКС (n = 1897)	ХСН, АГ, ИБС с ПИКС (n = 406)	p
ХСН 1-2 ФК (НУНА), %	52,1%	38%	0,0001
ХСН 3-4 ФК (НУНА), %	47,9%	62%	0,0001
АГ 1-2 степени, %	15,8%	7,5%	0,001
АГ 3 степени, %	84,2%	92,5%	0,001
Стенокардия напряжения 1-2 ФК, %	33,6%	15,6%	0,0001
Стенокардия напряжения 3-4 ФК, %	66,4%	84,4%	0,0001

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФК – функциональный класс. Функциональный класс ХСН указан у 1166 (50,6%) пациентов, степень АГ – у 1857 (80,6%), функциональный класс стенокардии – у 1483 (64,4%). В таблице приведена доля пациентов от числа лиц с наличием данных по указанной клинической характеристике

Table 3. Prescription rate of ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers and beta-blockers in patients with a combination of chronic heart failure, hypertension and coronary heart disease with/without postinfarction cardiosclerosis

Таблица 3. Частота назначения ИАПФ/БРА и β -АБ больным с сочетанием ХСН, АГ и ИБС при наличии/отсутствии ПИКС

Препараты	ХСН, АГ, ИБС без ПИКС (n = 1897)	ХСН, АГ, ИБС с ПИКС (n = 406)
ИАПФ/БРА	77,6	73,7*
β -АБ	42,2	56,7*
ИАПФ/БРА + β -АБ	35,1	44,6*

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, β -АБ – бета-адреноблокаторы, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

табл. 2. У больных с сочетанием ХСН, АГ и ПИКС по сравнению с пациентами с сочетанием ХСН, АГ и ИБС без ПИКС чаще диагностировались 3-4 функциональный класс ХСН, АГ 3 степени, стенокардия напряжения 3-4 функционального класса. Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) чаще регистрировался у больных с ПИКС (34,7%) по сравнению с больными без ПИКС (28,6%; $p = 0,02$).

Из данных табл. 3 следует, что у больных с ПИКС чаще ($p < 0,05$) назначались β -АБ, комбинация ИАПФ/БРА и β -АБ, но реже – ИАПФ/БРА. У больных с ПИКС, несмотря на более выраженные клинические проявления ХСН, доля лиц с ЧСС более 90/мин (3,3%) существенно не отличалась от таковой у больных без ПИКС (3,7%; $p = 0,71$). При этом имела тенденция к меньшей частоте наличия ЧСС более 80/мин у лиц с ПИКС (10,2% против 13,7%; $p = 0,07$), что, возможно, было отчасти связано с большей частотой назначения β -АБ больным, перенесшим ИМ.

Сопоставление результатов оценки приверженности к медикаментозной терапии по данным опросника Мориски-Грина у больных с сочетанием ХСН, АГ и ИБС при наличии/отсутствии ПИКС представлено в табл. 4. Было выявлено, что доля лиц, приверженных лечению (4 балла по шкале опросника Мориски-Грина), была больше у больных с ПИКС по сравнению с больными без ПИКС ($p = 0,03$). У больных с ПИКС по сравнению с больными без ПИКС доля лиц с низкой приверженностью медикаментозному лечению (0-2 балла) была меньше

(39,4% и 45,2%; $p = 0,07$), а с неполной приверженностью (3 балла) почти не различалась ($p = 0,84$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных с сочетанием ХСН, АГ и ИБС наличие перенесенного ИМ в значительном количестве случаев сочетается с более тяжелым клиническим течением не только ИБС, но и ХСН, АГ. Кроме того, у больных с ПИКС была выше частота наличия фибрилляции предсердий, сахарного диабета и ОНМК в анамнезе, что дополнительно повышало риск сердечно-сосудистых осложнений. Недостаточная частота назначения в реальной практике ИАПФ/БРА, β -АБ по поводу как ХСН, так и перенесенного ИМ, выявлена и в данной работе, и в исследованиях других авторов [2, 12]. Однако в настоящем исследовании показано, что при наличии двух и более прогностически значимых показаний, несмотря на существенное нарастание тяжести состояния пациентов, частота назначения врачами поликлиник лекарственных препаратов в этих группах оставалась недостаточной, а должное назначение комбинации ИАПФ/БРА и β -АБ у больных с ПИКС осуществлялось в 2,7 раза реже должного.

Более высокая частота наличия целевого АД у больных сочетанием АГ, ХСН и ПИКС, возможно, связана не только с большей частотой назначения этим пациентам β -АБ и ИАПФ/БРА, но и с дополнительным снижением уровня АД под воздействием таких факторов, как бо-

Table 4. Adherence to drug therapy according to the Morisky-Green test in patients with a combination of chronic heart failure, hypertension and coronary heart disease with/without postinfarction cardiosclerosis

Таблица 4. Приверженность к медикаментозной терапии по данным опросника Мориски-Грина у больных с сочетанием ХСН, АГ и ИБС при наличии/отсутствии ПИКС

Число баллов ^а	ХСН, АГ, ИБС без ПИКС (n = 1897)	ХСН, АГ, ИБС с ПИКС (n = 406)
0	6,4%	4,8%
1	7,6%	7,2%
2	31,2%	27,4%
3	24,2%	23,6%
4	30,6%	37,0%*

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
^аГрадация приверженности: низкая (0-2 балла); неполная (3 балла), высокая (4 балла)
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония,
 ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

более значительная выраженность ХСН и более высокая частота наличия фибрилляции предсердий.

Таким образом, у больных с ХСН наличие второго обязательного показания к назначению β-АБ и ИАПФ/БРА (ИМ в анамнезе) приводило в амбулаторной практике к достоверному повышению частоты назначения лишь β-АБ, но терапия ИАПФ/БРА у больных с ПИКС назначалась даже реже, чем при его отсутствии. Тем не менее, частота назначения комбинации ИАПФ/БРА и β-АБ, а следовательно, и частота полного соответствия назначения этих групп лекарственных препаратов клиническим рекомендациям была выше у пациентов, переносивших ранее ИМ.

Важно отметить, что назначение комбинации ИАПФ/БРА и β-АБ полностью соответствует клиническим рекомендациям по лечению больных ХСН, а также пациентов с ИБС и ПИКС, или с сочетанием АГ и ХСН. Тем более, что при сочетании всех трех вышеперечисленных показаний назначение данной комбинации лекарственных препаратов является обязательным (при отсутствии абсолютных противопоказаний).

Важно подчеркнуть, что в условиях реальной амбулаторной практики приверженность медикаментозному лечению у больных с ХСН, АГ и ИБС как при наличии, так и при отсутствии ПИКС, т.е. при сочетании нескольких диагнозов ССЗ и высоком риске сердечно-сосудистых осложнений была совершенно недостаточной. В соответствии с результатами опросника Мориски-Грина почти в 70% случаев имели место низкая

или неполная приверженность пациентов лекарственной терапии. Низкая частота комбинированного назначения ИАПФ/БРА и β-АБ, обладающих доказанным благоприятным действием на прогноз, составившая у больных с ПИКС и без ПИКС 44,6% и 35,1%, указывает на недостаточную приверженность врачей поликлиник выполнению клинических рекомендаций. При этом дополнительным негативным фактором является низкая приверженность пациентов назначенной медикаментозной терапии (полностью выполнялись только 37% и 30,6% назначений). Таким образом, путем умножения данных показателей определяется доля пациентов с ПИКС и без ПИКС, у которых в амбулаторной практике полностью была реализована должная комбинированная терапия, т.е. 17% и 11%, соответственно.

Из вышеизложенного следует, что резерв повышения качества прогностически значимого медикаментозного лечения и приверженности к нему врачей и пациентов, а, соответственно, и резерв снижения риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных ССЗ на амбулаторном этапе является весьма значительным, и означает возможность увеличения частоты проведения надлежащей терапии комбинацией ИАПФ/БРА и β-АБ до 6 раз у больных с ПИКС и до 9 раз при отсутствии ПИКС.

Заключение.

По данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА больные с ХСН в сочетании с АГ и перенесенным ранее ИМ по сравнению с пациентами с сочетанием ХСН, АГ и ИБС без ИМ в анамнезе характеризовались большей частотой наличия фибрилляции предсердий, сахарного диабета и перенесенного ОНМК, более выраженной тяжестью клинического течения ХСН, АГ и ИБС, большей частотой назначения β-АБ, комбинации ИАПФ/БРА и β-АБ, меньшей частотой назначения ИАПФ/БРА, более высокой приверженностью медикаментозной терапии. Однако в амбулаторной практике частота прогностически значимых лекарственных назначений данным категориям больных в виде ИАПФ/БРА, β-АБ и их комбинации является совершенно недостаточной даже при наличии двух и более обязательных показаний, и не соответствует клиническим рекомендациям, при этом была привержена медикаментозному лечению лишь треть пациентов.

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. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. and others. National recommendations on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Serdechnaya Nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 407-10 (In Russ.) [Mareev B.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):407-10].

2. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. Patients with chronic heart failure in Russian outpatient practice: features of the contingent, diagnosis and treatment (based on the EPOCHА-O-CHF study). Serdechnaya Nedostatochnost'. 2004;5(1):4-7 (In Russ.) [Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. 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. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: Ageev F.T., ed. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 7-77 (In Russ.) [Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В: Агеев Ф.Т., ред. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 7-77].
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37(27):2129-200.
5. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (the fourth revision). Systemic Hypertension. 2010;3:5-26 (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5-26].
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.
7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34:2949-3003.
8. Flather M.D., Yusuf S., Khyber L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients: ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet. 2000;355:1575-81.
9. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995;273:1450-6.
10. Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362:772-6.
11. Vantrimpont P., Rouleau J.L., Wun C.C., et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study: SAVE Investigators. J Am Coll Cardiol. 1997;29:229-36.
12. Henderson R.A., O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. Heart. 2012;98:500-7.
13. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. et al. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA. 1988;260:2088-93.
14. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007;356(23):2388-98.
15. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. The registry of cardiovascular diseases (RECVASA): diagnostics, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in conditions of real outpatient and polyclinic practice. Kardiologicheskaya Terapiya i Profilaktika. 2014, 6: 44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;6:44-50].
16. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Combined cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension in outpatient clinic practice (according to the data of the registry RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;(1):4-5 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;(1):4-5].
17. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., et al. Medication adherence: a call for action. Am Heart J. 2011;162(3):412-24.
18. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34(38):2940-8.
19. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.

About the Authors:

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

Alexander N. Kozminsky – Assistant, Simulation Training Center, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

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

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Roman P. Myasnikov – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Kristina G. Pereverzeva – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ekaterina A. Pravkina – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Elena Yu. Andreenko – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, 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

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

Vladislav G. Klyashtorny – PhD (in Biology), Researcher, 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

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Козминский Александр Николаевич – ассистент центра симуляционного обучения РязГМУ

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

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии РязГМУ

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

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

Мясников Роман Петрович – к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ

Переверзева Кристина Геннадьевна – ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Правкина Екатерина Алексеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Андреев Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ

Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Кляшторный Владислав Георгиевич – к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Кудряшов Евгений Викторович – программист лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦПМ

Факторы, влияющие на формирование синдрома 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. Изучить связь таких психологических факторов, как перфекционизм и механизмы психологической защиты с наличием и качественными характеристиками «синдрома выгорания» у больных с «артериальной гипертензией на рабочем месте» (АГрм) в сравнении с другими больными эссенциальной АГ и здоровыми лицами.

Материал и методы. Обследовано 170 нелеченых больных с АГ II стадии, 1-2-й степени (средний возраст $46,7 \pm 4,1$ года). Из них 85 пациентов с наличием АГрм – группа 1 (46 мужчин; средний возраст $44,7 \pm 4,3$ года) и 85 больных с отсутствием АГрм – группа 2 (42 мужчины; средний возраст $47,4 \pm 4,5$ года). Контрольную группу составили 82 здоровых человека (45 мужчин; средний возраст $44,9 \pm 3,1$ года). Для диагностики «синдрома выгорания» использована русскоязычная версия опросника оценки выгорания Maslach Burnout Inventory (MBI), перфекционизма – Многомерная шкала перфекционизма (Multi-dimensional scale of perfectionism by Hewitt and Flett; MPS), механизмов психологической защиты – опросник «Индекс жизненного стиля» [The Life Style Index (LSI)].

Результаты. Выявлено наличие связей между показателями перфекционизма и выраженностью «выгорания» во всех исследованных группах. Фактор «социально предписанный перфекционизм» оказывается наиболее связанным с параметрами «выгорания» в обеих группах больных АГ. В группе пациентов с АГрм эта связь имеет более выраженный характер. Показано, что структура перфекционизма именно у пациентов с АГрм отличается наибольшей дисгармоничностью в сравнении с больными АГ второй группы и здоровыми лицами: фактор «социально предписанный перфекционизм» значимо превалирует ($76,6 \pm 3,9$) по сравнению с остальными показателями – $62,1 \pm 4,3$ и $61,5 \pm 3,6$, соответственно, для перфекционизма, ориентированного на других и на себя).

В структуре защитных процессов у больных АГ обеих групп с максимальной степенью превышения значений здоровых лиц, выявлены два наиболее архаичных механизма [проекция ($69,1\%$ и $40,8\%$) и отрицание ($51,8\%$ и $40,9\%$) в I и II группах, соответственно] и один из наиболее зрелых защитных процессов (интеллектуализация – 53% и $47,9\%$, соответственно). В совокупности это свидетельствует об общей «напряженности» системы защитных процессов. Выявлены статистически значимые корреляции между высокой представленностью защитных процессов «отрицание» и «проекция» и высокими значениями по шкалам опросника MBI.

Заключение. Перфекционизм и «напряженность» системы механизмов психологической защиты могут рассматриваться в качестве важнейших личностных характеристик, предрасполагающих к развитию «синдрома выгорания» у больных АГрм.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная гипертензия на рабочем месте, синдром выгорания, перфекционизм, механизмы психологической защиты.

Для цитирования: Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Остроумова О.Д. Факторы, влияющие на формирование синдрома выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):213-220. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-213-220>

Factors Influencing the Formation of 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 relationship of psychological factors (perfectionism and mechanisms of psychological defense), with the presence and qualitative characteristics of the "burnout syndrome" in patients with "workplace hypertension" (WPH), in comparison with other patients with essential hypertension (HT) and healthy individuals.

Material and methods. 170 untreated patients with stage II HT (mean age 46.7 ± 4.1 years) were examined. 85 patients with WPH were included into group 1 (46 men; mean age 44.7 ± 4.3 years) and 85 patients without WPH – into group 2 (42 men; mean age 47.4 ± 4.5 years). The control group consisted of 82 healthy individuals (45 men; mean age 44.9 ± 3.1 years). The Russian version of Maslach Burnout Inventory (MBI), the Multi-dimensional scale of perfectionism by Hewitt and Flett (MPS), The Life Style Index (LSI) were used for "burnout syndrome" diagnose.

Results. The relationship between perfectionism and "burnout" was found in all studied groups. The factor "socially prescribed perfectionism" was most associated with the "burnout" parameters in both groups of HT patients. In the WPH-group this relationship was more pronounced. The structure of

perfectionism in WPH-patients is the most disharmonious in comparison with patients of the group 2 and healthy persons. The "socially prescribed perfectionism" was significantly more prevalent (76.6 ± 3.9) compared with other indicators (62.1 ± 4.3 and 61.5 ± 3.6 for perfectionism oriented to others and to themselves, respectively).

In the structure of the protective processes in HT patients of both groups with the maximal degree of excess of the values of healthy individuals two most archaic mechanisms [projection (69.1% and 40.8%) and negation (51.8% and 40.9%) in groups I and II, respectively] as well as one of the most mature protective processes (intellectualization - 53% and 47.9% , respectively) were revealed. Taken together, this shows a general "tension" of the system of protective processes. Statistically significant correlations between the high representation of the protective processes "negation" and "projection" with high values of the score according to MBI scales were found.

Conclusion. Perfectionism and the "tension" of the mechanisms of psychological defense can be considered as the most important personal characteristics predisposing to the development of "burnout syndrome" in WPH-patients.

Keywords: arterial hypertension, workplace hypertension, burnout syndrome, perfectionism, psychological defense mechanisms.

For citation: Zinchenko Yu P., Pervichko E.I., Ostroumova O.D. Factors Influencing the Formation of Burnout Syndrome in Patients with Workplace Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):213-220. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-213-220

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

Received / Поступила: 10.10.2016

Accepted / Принята в печать: 25.11.2016

Среди больных с артериальной гипертензией (АГ) встречаются пациенты, у которых значения артериального давления (АД) на работе оказываются выше значений, обнаруженных в нерабочее время. Такая форма АГ получила название «артериальная гипертония на рабочем месте» (АГ_{рм}) [1]. АГ_{рм} является наиболее часто встречающимся вариантом так называемой «стресс-индуцированной гипертонии» (masked workplace hypertension) [2]. Распространенность АГ_{рм} довольно высока, и составляет 15-24% [3,4]. Установлено, что чаще всего она встречается у лиц, подвергающихся повышенным эмоциональным нагрузкам на рабочем месте [5].

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 [5-7]. 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, могут обнаруживаться признаки «синдрома выгорания». Однако, факторы, влияющие на формирование и динамику «синдрома выгорания» у больных с АГ и, в частности, с АГ_{рм}, нуждаются в уточнении.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение связи таких психологических факторов, как перфекционизм и механизмы психологической защиты с наличием и качественными характеристиками «синдрома выгорания» у больных АГ с наличием и отсутствием АГ_{рм} и у здоровых лиц.

Материал и методы

В исследование, проводившееся на базе ГКБ № 70 г. Москвы, было включено 170 нелеченых пациентов с АГ II стадии, 1-2 степени, в возрасте 32-52 лет ($n=170$).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 55 лет, АГ II стадии (наличие поражения органов-мишеней), 1-2 степени по классификации ВНОК (2010) [8], 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 невключения 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 час с 15-мин интервалами в дневное время и с 30-мин интервалами в ночные часы. Результаты расценивались как достоверные, если во время автоматической обработки было исключено не более 20% измерений [9].

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. [10].

По результатам СМАД у 85 пациентов АД в рабочие дни было выше, чем в выходные дни. Они составили группу 1 (с наличием АГ_{рм}). В группу 2 вошли 85 боль-

ных, 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)] [11, 12]. Для диагностики перфекционизма использована Многомерная шкала перфекционизма Хьюитта и Флетта [Multi-dimensional scale of perfectionism by Hewitt and Flett (MPS)] [13, 14]. Для исследования механизмов психологической защиты использовался опросник «Индекс жизненного стиля» [The Life Style Index (LSI)] [15, 16].

Статистическую обработку данных проводили с использованием группы методов. Для расчета средних значений (M), 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 помощью пакета статистических программ SPSS 22.0 (SPSS Inc., 2014).

Результаты

Исходная характеристика изучаемых групп представлена в табл. 1.

Пациенты с АГм значительно отличались от здоровых лиц степенью выраженности всех анализируемых параметров синдрома выгорания («эмоциональное истощение», «деперсонализация», «профессиональные достижения»): высокий и средний уровень выраженности «синдрома выгорания» по всем трем анализируемым факторам имеют 59% больных, тогда как в группе 2 – 36% пациентов, а в контрольной группе – только 9% испытуемых.

Исследование параметров оценки перфекционизма показало, что у больных с АГ лидируют проявления фактора «социально предписанный перфекционизм» (табл. 2). Пациенты с АГм при этом отличаются от здоровых лиц и больных второй группы значительно более высокими значениями суммарного балла перфекционизма и социально-предписанного перфекционизма. Больные АГ обеих групп отличаются от здоровых лиц более высокими значениями перфекционизма, ориентированного на себя; причем во второй группе эти различия оказались значимыми (табл. 2).

Группа пациентов с АГм отличается от испытуемых двух других групп наибольшей диспропорциональностью структуры перфекционизма: средние значения

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. 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 АГ, 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%)

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное; для всех $p > 0,05$
АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела

Table 2. The average score on the scale of the MPS questionnaire (evaluation parameters perfectionism) in the groups studied (points)

Таблица 2. Средняя оценка по шкалам опросника MPS (параметры оценки перфекционизма) в исследуемых группах (баллы)

Параметры перфекционизма	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=85)	Контроль (n=82)
Социально предписанный перфекционизм	76,6±3,9*†§	67,2±4,2†	60,7±8,9
Перфекционизм, ориентированный на других	62,1±4,3†	59,8±3,3	57,1±6,3
Перфекционизм, ориентированный на себя	61,5±3,6	63,6±5,1†	57,0±7,2
Суммарный балл	200,2±7,3*†	190,6±9,1†	174,8±12,6

* $p < 0,05$ по сравнению с группой 2; † $p < 0,05$ по сравнению с контролем; § $p < 0,05$ по сравнению с «перфекционизмом, ориентированным на других и на себя» в той же группе
Данные представлены в виде M±m

Table 3. Spearman correlation coefficients (correlation of parameter evaluates for "burnout" and perfectionism) in the study group

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции Спирмена (связь параметров оценки «синдрома выгорания» и перфекционизма) в изучаемых группах

Параметры перфекционизма	«Синдром выгорания», параметры оценки		
	Эмоциональное истощение	Дегуманизация/Деперсонализация	Личные достижения
Контрольная группа (n=82)			
Социально предписанный перфекционизм	0,108	0,174	0,221***
Перфекционизм, ориентированный на других	0,139	0,123	0,193
Перфекционизм, ориентированный на себя	0,368***	0,287**	0,099
Группа 1 (n=85)			
Социально предписанный перфекционизм	0,426***	0,291**	0,206
Перфекционизм, ориентированный на других	0,123	0,167	0,190
Перфекционизм, ориентированный на себя	0,194	0,209	0,264**
Группа 2 (n=85)			
Социально предписанный перфекционизм	0,289**	0,208	0,246*
Перфекционизм, ориентированный на других	0,178	0,174	0,301**
Перфекционизм, ориентированный на себя	0,142	0,198	0,161
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001			

по шкале «социально предписанный перфекционизм» значимо превышают значения по двум другим шкалам. Для испытуемых двух других групп такая особенность не свойственна (табл. 2).

Проверка гипотезы о связи показателей перфекционизма и параметров «синдрома выгорания» с использованием метода корреляционного анализа позволила показать, что как для больных АГ обеих групп, так и для здоровых лиц характерно наличие статистически значимых корреляционных связей между параметрами оценки «синдрома выгорания» и значениями суммарного балла перфекционизма (табл. 3). При этом для группы здоровых лиц характерно наличие статистически значимых корреляций между значениями по шкале «перфекционизм, ориентированный на себя» и параметрами «синдрома выгорания» (табл. 3). В обеих группах пациентов с АГ с параметрами «синдрома выгорания» оказываются преимущественно связанными значения по шкале «социально предписанный перфекционизм» (табл. 3).

Исследование механизмов психологической защиты выявило, что в группе больных с АГм в иерархии системы психологических защит наиболее представлены такие механизмы, как проекция (69,1%) и отрицание (51,8%), традиционно относимых к классу защитных процессов «низшего уровня» (табл. 4) [17,18], что достоверно отличает их от здоровых лиц и больных второй группы. В основе проекции лежит процесс, по-

средством которого неосознаваемые и неприемлемые для личности чувства и мысли локализируются вовне, приписываются другим людям и, таким образом, становятся как бы вторичными [15,16]. Негативный, социально малоодобряемый оттенок испытываемых чувств и свойств (например, агрессивность) нередко приписывается окружающим, чтобы оправдать свою собственную агрессивность или недоброжелательность. Отрицание – механизм психологической защиты, посредством которого личность либо отрицает некоторые вызывающие тревогу обстоятельства, либо какой-либо внутренний импульс или сторона отрицает самое себя [15,16]. Реализуется при конфликтах любого рода и характеризуется внешне отчетливым искажением восприятия действительности.

Однако, наряду с этим, на вторую ранговую позицию в группе АГм вышел такой «зрелый» механизм психологической защиты, как интеллектуализация, представленность которого сопоставима в обеих группах больных АГ и значимо превышает таковую в группе здоровых лиц (табл. 4). Действие интеллектуализации проявляется в основанном на фактах чрезмерно «умственном» способе преодоления конфликтной или фрустрирующей ситуации без переживаний; или же создаются логические (псевдоразумные), но благовидные обоснования своего или чужого поведения, действий или переживаний, вызванных причинами, которые личность не может признать из-за угрозы потери са-

Table 4. Representation rate of psychological defense mechanisms (scale of LSI questionnaire) in the study group

Таблица 4. Частота представленности механизмов психологической защиты (шкалы опросника LSI) в изучаемых группах

Защитные механизмы	Первая группа (n=85)	Вторая группа (n=85)	Здоровые лица (n=82)
Вытеснение, %	47,3*†	35,8†	26,7
Регрессия, %	28,3††	25,3†	13,6
Замещение, %	22,3**††	9,2	8,3
Отрицание, %	51,8*††	40,9†	27,3
Проекция, %	69,1*†	40,8	41,6
Компенсация, %	28,3*†	15,8	16,7
Реактивное образование, %	35,3††	38,3††	11,7
Интеллектуализация, %	53,0†	47,9†	38,9

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с группой 2; †p<0,05, ††p<0,01 по сравнению со здоровыми лицами

моуважения [15, 16]. Обе группы пациентов с АГ от здоровых лиц также отличается достоверно более высокая ($p<0,001$) частота встречаемости механизмов «реактивное образование» и «регрессия» (табл. 4), также относимых к защитным процессам «высшего порядка» [16-18]. Реактивное образование нередко отождествляют с гиперкомпенсацией. Личность предотвращает выражение неприятных или неприемлемых для нее мыслей, чувств или поступков путем преувеличенного развития противоположных стремлений [15, 16]. Регрессия – механизм психологической защиты, посредством которого личность в своих поведенческих реакциях стремится избежать тревоги путем перехода на более ранние стадии развития либидо [15, 16].

Во всех трех группах участников исследования выявляется наличие статистически значимых корреляционных связей ($p<0,01$) между высокой представленностью таких защитных процессов, как отрицание и проекция, с одной стороны, и высокими значениями по шкалам опросника MBI.

Обсуждение

«Синдром выгорания» («burnout syndrome», от англ. *burnout* – выгоревший, выжженный, испепеленный) признан сегодня одним из наиболее распространенных видов профессионально обусловленных личностно-поведенческих деформаций [19]. Он определяется как сложный паттерн личностных и поведенческих деструкций, формирующийся в ответ на продолжительное выполнение деятельности в условиях стрессогенной профессиональной среды [19]. Имеются убедительные факты, свидетельствующие о влиянии личностных характеристик в качестве факторов риска, провоцирующих развитие «синдрома выгорания». К ним относят, в том числе, и перфекционизм [20-22].

Под *перфекционизмом* понимается стремление личности предъявлять к себе чрезмерно высокие требования и следовать чрезмерно высоким стандартам [13, 23, 24]. В модели перфекционизма П. Хьюита и Г. Флетта, получившей широкое распространение, выделяются «Я-адресованный», «адресованный другим» и «социально-предписанный» перфекционизм [13, 23]. *Перфекционизм, ориентированный на себя*, подразумевает наличие высоких личных стандартов, внутреннюю мотивацию самосовершенствования, склонность сосредотачиваться на цели, тенденцию ставить перед собой труднодостижимые цели и готовность прикладывать усилия ради их достижения. Также он предполагает развитые самодисциплину, самоконтроль, склонность к рефлексии. Выраженность этой составляющей перфекционизма предполагает самокритичность, которая при чрезмерной выраженности может переходить в склонность к чрезмерному самоисследованию и самообвинению, делающую невозможным принятие собственных изъяснов, недостатков и неудач. Следующая составляющая – *перфекционизм, ориентированный на других* – предполагает наличие чрезвычайно высоких стандартов, установленных человеком для других, требовательность по отношению к окружающим, нетерпимость, нежелание прощать ошибки, несовершенства. И, наконец, *социально предписанный перфекционизм* – это убежденность человека в том, что другие люди имеют относительно него чрезвычайно высокие ожидания, которым очень трудно, если вообще возможно, соответствовать, но он должен соответствовать стандартам, устанавливаемым для него окружающими, чтобы заслужить одобрение и приятие, избежать негативной оценки [13, 23].

В настоящее время многие ученые убеждены в том, что чрезмерное стремление к совершенству снижает про-

дуктивность деятельности и взаимосвязано с неадаптивными способами совладания со стрессом, а также сопряжено с высоким риском как психических, так и психосоматических расстройств [23, 24]. Однако связь перфекционизма с выгоранием пока не нашла достоверного обоснования в эмпирических исследованиях, что и определило актуальность данной работы.

Анализ полученных результатов дает основания утверждать, что больные АГ обеих групп (и группа больных с АГ_{рм} в особенности) характеризуются наличием убежденности, что со стороны социального окружения к ним предъявляются завышенные требования, которым очень трудно соответствовать: именно так традиционно интерпретируются высокие значения по шкале «социально предписанный перфекционизм» [13, 23, 24]. В этом случае человек может «ввергать» себя в ситуации с необходимостью постановки перед собой сложно достижимых целей (в том числе профессиональных), для доказательства своей значимости как в собственных глазах, так и в глазах других людей, поскольку это необходимо, с его точки зрения, чтобы заслужить одобрение, избежать негативной оценки и доказать свою состоятельность в разнообразных областях жизнедеятельности, в том числе и профессиональной [13, 21, 23, 24]. Кроме того, больным АГ в большей степени, по сравнению со здоровыми лицами, свойственно наличие высоких личных стандартов и внутренней мотивации к самосовершенствованию; они самокритичны и дисциплинированы, с развитым самоконтролем, о чем свидетельствуют высокие значения по шкале «перфекционизм, ориентированный на себя» [13, 23, 24].

На основании анализа результатов можно заключить, что в нашем исследовании получены данные, доказывающие наличие присущей больным АГ (и пациентам с АГ_{рм} в особенности) высокой мотивации достижения (ориентация на полюс «самых успешных»), в сочетании с убежденностью, что со стороны социального окружения к ним предъявляются завышенные требования. Это с неизбежностью приводит к появлению страха не соответствовать ожиданиям других людей. На наш взгляд, данные особенности составляют важную часть содержания внутриличностного конфликта этих больных: одновременно сосуществуют и являются ярко выраженными мотивы «стремление к успеху» и «избегание неудачи». 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. Для представителей группы респондентов с признаками ярко выраженного (невротического) перфекционизма темы

«классовых различий», «социальной справедливости», наличия/отсутствия карьерных перспектив, возможностей «социальной реализации» и социальной защищенности имели особую остроту. Полученные результаты, в целом, соответствуют данным, полученным при изучении вопроса связи перфекционизма и «синдрома выгорания» другими исследователями [20-22].

Таким образом, в работе показано, что перфекционизм больных АГ с признаками «синдрома выгорания», направленный на достижение социальной желательности, связан с высокой тревогой, обусловленной постоянной боязнью не соответствовать ожиданиям других, что, в целом, может рассматриваться как дисфункциональная личностная черта и соответствует основным параметрам невротического перфекционизма [25].

В качестве второй личностной характеристики, выбранной нами для изучения в связи с решением вопроса о поиске личностных факторов «синдрома выгорания», были выбраны механизмы психологической защиты как одного из наиболее «базовых» параметров, характеризующих личностную структуру. Согласно одному из наиболее общих определений, представленному в словаре по психоанализу, защитные механизмы понимаются как «...совокупность действий, нацеленных на уменьшение или устранение любого изменения, угрожающего цельности и устойчивости биопсихологического индивида; ... речь идет о защите от внутреннего возбуждения (влечения) и особенно от представлений (воспоминаний, фантазий), причастных к этому влечению, а также о защите от ситуаций, порождающих такое возбуждение, которое нарушает душевное равновесие и, следовательно, неприятно для Я» [26]. Известно, что функционирование системы защитных процессов обеспечивает стабильность и упорядоченность индивидуальной картины мира, а также достаточную саморегуляцию в условиях эмоционального конфликта [13-16].

Исследование механизмов психологической защиты показало, что «профиль» защитных механизмов больных АГ (и пациентов с АГ_{рм} в особенности) характеризуется сочетанием высоко представленных зрелых (рационализация) и наиболее архаичных (проекция и отрицание) механизмов психологической защиты. Пользуясь принципами интерпретации защитных процессов в модели Р. Плутчика, можно сделать вывод, что такая конфигурация профиля защит свидетельствует об интенсивном переживании больными негативных эмоций, прежде всего отвращения и презрения, которые проецируются вовне; об их способности отрицать причиняющие тревогу аспекты внешней реальности, прежде всего – негативные чувства окружающих по отношению к ним; о способности к вытеснению и подавлению причиняющих тревогу мыслей и чувств, что тра-

диционно рассматривается в качестве важного аспекта действия механизма соматизации [15, 17, 18]. Результаты статистического и качественного анализа позволяют сделать вывод об общей напряженности системы механизмов психологической защиты в группе больных с АГрм. Это обычно интерпретируется как признак обострения или высокого риска возникновения эмоциональных конфликтов [15, 17, 18].

Однако наличие при этом в профиле защитных механизмов высоких показателей по таким шкалам, как «реактивное образование» и «рационализация» позволяет высказать предположение о достаточной «психологической ресурсности» больных АГ (и пациентов с АГрм в том числе) в поиске способов преодоления возникающих конфликтов, прежде всего за счет «пресечения» неприятных переживаний, создания интерпретационных схем («ментальных конструкций») с целью поддержания самоуважения, а также путем трансформации внутренних негативных импульсов в субъективно понимаемую их противоположность [17, 18].

Как отмечено в разделе «результаты», больных АГ обеих групп отличает достоверно более высокая, в сравнении со здоровыми лицами, частота встречаемости механизма регрессии. Для объяснения ее роли в возникновении соматизации при АГ необходимо обратиться к данным Р. Плутчика, который связывает регрессию со слабостью эмоционально-волевого контроля в ситуациях эмоциональных конфликтов [15, 27].

Наконец, еще один факт – это минимальная представленность во всех трех группах защитного процесса «замещение», действие которого проявляется в разрядке подавленных эмоций (как правило, негативных), которые направляются на объекты, представляющие меньшую опасность или более доступные, чем те, что вызвали отрицательные эмоции и чувства. Этот факт интерпретируется нами скорее, как результат отрицания как больными АГ, так и здоровыми лицами своих негативных качеств и агрессивности (формулировка вопросов данного кластера теста LSI предполагает признание испытуемым собственной агрессивности), и как желание неукоснительно следовать социальным стандартам.

Интерпретация полученных результатов позволяет сделать вывод, что важной составляющей эмоциональной сферы больных АГ и больных с АГрм, в особенности, является преобладание негативных эмоций и агрессивных тенденций, которые проецируются, отрицаются или подавляются больными. Известно, что подобный комплекс механизмов психологической защиты достаточно часто представлен у лиц, которые по собственному опыту знают, насколько опасным в социальном плане может быть неспособность контролировать собственные негативные эмоциональные проявления [17, 18].

Одной из главных задач нашего исследования было ответить на вопрос, могут ли перфекционизм и механизмы психологической защиты рассматриваться в качестве личностных факторов, вносящих вклад в становление «синдрома выгорания» у больных АГ. Полученные результаты убедительно показывают, что в группе пациентов с АГрм показатели перфекционизма являются более выраженными, чем у больных АГ второй группы. Также доказано, что в группе с АГрм с выраженными признаками «синдрома выгорания» показатели перфекционизма являются максимальными среди обследованных в нашем исследовании лиц. На основании анализа и интерпретации этих результатов, а также данных корреляционного анализа вполне обоснованным представляется вывод о большей взаимосвязи перфекционизма (и социально предписанного перфекционизма, в особенности) с параметрами «выгорания» именно в группе больных с АГрм, в отличие от больных второй группы.

Поскольку личностный фактор «перфекционизм» является более стабильным образованием в сравнении с «синдромом выгорания» (*перфекционизм является личностной чертой, тогда как «выгорание», согласно существующим представлениям, является психическим состоянием, то есть динамическим образованием*), обоснованным будет вывод о том, что именно перфекционизм будет обуславливать развитие «выгорания», а не наоборот. Эта же интерпретационная линия обосновывает правомочность рассмотрения «напряженного профиля» механизмов психологической защиты в качестве личностной характеристики, предрасполагающей к развитию «синдрома выгорания».

Таким образом, перфекционизм и «напряженность» системы механизмов психологической защиты могут рассматриваться в качестве важнейших личностных характеристик, предрасполагающих к развитию «синдрома выгорания» у больных АГрм.

Полученные результаты в целом дают основания для выделения группы риска по нарушениям «эмоционального благополучия» в группе больных АГ; 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. Stork J, Schrader J, Mann H, Noring R. Einfluss der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden. Nieren und Hochdruckkrankheiten. 1992;10:466-8.
2. 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.
3. Landsbergis P.A., Travis A., Schnall P.L. High Blood Pressure. Cardiovasc Prev. 2013;20(2):69-76.
4. Wing L.M., Brown M.A., Beilin L.J., Ryan P., Reid C.M. 'Reverse whitecoat hypertension' in older hypertensives. J Hypertens. 2002;20:639-44.
5. Trudel X., Brisson C., Milot A. Job strain and masked hypertension. Psychosom Med. 2010;72(8):786-93.
6. 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.
7. Zinchenko Yu.P., Pervichko E.I. A clinical psychological study of emotional regulation: a cultural activity approach. Voprosy Psichologii. 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].
8. Diagnosis and treatment of hypertension. National guidelines. Systemic Hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации Системные гипертензии 2010;3:5-26].
9. 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].
10. Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Evolution of stress-induced hypertension and the use of antagonists of angiotensin II receptors. Kardiologiya 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].
11. Maslach C., Jackson S.E., Leiter M.P. Maslach Burnout Inventory Manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychological Press Inc.; 1996.
12. 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].
13. Hewitt P., Flett G. Dimensions of perfectionism. Cognitive Therapy and Research. 1998;7:21-45.
14. Gracheva I.I. An adaptation of the method "Multidimensional Perfectionism Scale" by P. Hewitt and G. Flett. Psichologicheskii Zhurnal. 2006;27(6):73-80. (In Russ.) [Грачева И.И. Адаптация методики "Многомерная шкала перфекционизма" П. Хьюитта и Г. Флетта. Психологический Журнал. 2006;27(6):73-80].
15. Plutchik R., Kellerman H., Conte H.R. A structural theory of ego defenses and emotions. In Izard C.E., ed. Emotions in personality and psychopathology (pp. 229-257). New York: Plenum; 1979. P. 229-257.
16. Romanova E.S., Grebennikov L.R. Mechanisms of psychological protection. Genesis. Functioning. Diagnostics. Mytishchi: "Talent" Publishing House; 1996. (In Russ.) [Романова Е.С., Гребеников Л.Р. Механизмы психологической защиты. Генезис. Функционирование. Диагностика. Мытищи: Издательство «Талант»; 1996].
17. Cramer P. The Development of Defense Mechanisms: Theory, Research, and Assessment. New York: Springer-Verlag; 1991.
18. Vaillant G.E. Ego Mechanisms of Defense: A Guide for Clinicians and Researchers. Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing; 1992.
19. Burish M. Das Burnout-Syndrom: Theorie der inneren Erschoepfung (7th edition). Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
20. Appleton P.R., Hall H.K., Hill, A.P. Relations between multidimensional perfectionism and burnout in junior-elite male athletes. Psychology of Sport and Exercise. 2009;10:457-65.
21. D'Souza, F., Egan, S. J., Rees, C. S. The relationship between perfectionism, stress and burnout in clinical psychologists. Behaviour Change. 2011;28:17-28.
22. Tashman L.S., Tenenbaum G., Eklund, R. The effect of perceived stress on the relationship between perfectionism and burnout in coaches. Anxiety, Stress & Coping. 2010;23:195-212.
23. Hewitt P., Flett G. Perfectionism and stress process in psychopathology. In Flett G., Hewitt P., eds. Perfectionism: Theory, research and Treatment. Washington, DC: American Psychological Association; 2002. P. 255-285.
24. Garanyan N.G., Yudeeva T.Yu. The structure of perfectionism in depressive and anxious patients. Psichologicheskii Zhurnal. 2009;30(6):93-102. (In Russ.) [Гаранян Н.Г., Юдеева Т.Ю. Структура перфекционизма у пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами. Психологический Журнал. 2009;30(6):93-103].
25. Ashby J.S., Slaney R.B., Noble C.M., Gnillka P.B., Rice K.G. Differences between "normal" and "neurotic" perfectionists' implications for mental health counselors. Journal of Mental Health Counseling. 2012;34(4):322-40.
26. Laplanche J., Pontalis J.B. Dictionary of psychoanalysis. Moscow: Vysshaja Shkola; 1996. (In Russ.) [Лапланш Ж., Понталис Ж.Б. Словарь по психоанализу. М.: Высшая Школа; 1996].
27. Plutchik R. Emotions and Life: Perspectives from Psychology, Biology, and Evolution, Washington, DC: American Psychological Association; 2002.

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

Тезисы психосоматической медицины

Фарид Исмагильевич Беялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Россия 664079, Иркутск, мкр. Юбилейный 100

Обобщены основные результаты психосоматических исследований. У пациентов с соматическими заболеваниями показана высокая частота психических расстройств, которые ухудшают прогноз, увеличивают тяжесть состояния, затрудняют диагностику и лечение, снижают качество жизни и трудоспособность, увеличивают затраты здравоохранения. Антидепрессанты снижают выраженность тревоги и депрессии, а также могут уменьшить частоту соматических событий и госпитализаций у пациентов с депрессией. При выборе психотропных препаратов важно учитывать их влияние на соматическое заболевание и соматотропное лечение.

Для улучшения диагностики и лечения пациентов с коморбидными соматическими и психическими заболеваниями важно улучшить обучение врача и разработать национальные рекомендации.

Ключевые слова: психические расстройства, психосоматика, соматические болезни.

Для цитирования: Беялов А.В. Тезисы психосоматической медицины. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):221-228. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-221-228>

Theses of Psychosomatic Medicine

Farid I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Yubileinii mkrn 100, Irkutsk, 664079 Russia

The main results of psychosomatic studies are summarized. A high incidence of mental health disorders is shown in patients with somatic diseases. They worsen the prognosis, increase the severity of the condition, make diagnosis and treatment more difficult, reduce the quality of life and work capacity, increase healthcare costs. Antidepressants decrease severity of anxiety and depression, as well as diminish frequency of somatic events and hospitalizations in patients with depression. It is important to take into account the influence of psychotropic drugs on somatic diseases and their treatment.

It is important to improve the training of doctors and develop national guidelines for improving the diagnosis and treatment of patients with comorbid somatic and mental diseases.

Key words: mental health disorders, primary care, psychosomatics.

For citation: Belyalov F.I. Theses of Psychosomatic Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):221-228 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-221-228>

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

Received / Поступила: 30.09.2016

Accepted / Принята в печать: 16.01.2017

Введение

Проблема связи душевного состояния и заболеваний внутренних органов длительное время остается предметом многочисленных исследований. Научные работы по психосоматике публикуются не только в специализированных журналах (*Psychosomatics*, *Psychosomatic Medicine*, *Journal of Psychosomatic Research*), но также в ведущих изданиях по соматическим болезням.

В то же время существует дефицит работ, обобщающих огромный массив накопленной научной информации [1-4]. Также следует учесть, что в последние годы были повышены требования к качеству научных исследований с приоритетом для рандомизированных контролируемых исследований и крупных регистров, мета-анализов, и многие устоявшиеся представления нуждаются в уточнении.

В данной работе предпринята попытка обобщить результаты научных исследований в области психосоматических отношений и сформулировать основные положения, характеризующие важные стороны таких отношений. Далеко не для всех соматических заболеваний и психических расстройств имеются доказательства закономерностей, приведенных в тезисах. Лучше изучены психосоматические отношения у пациентов с депрессивными расстройствами, в меньшей степени – с тревожными и стрессовыми. Среди соматических заболеваний больше исследована ишемическая болезнь сердца (ИБС), являющаяся ведущей причиной смерти населения.

Основная часть исследований включает только оценку выраженности психических симптомов, а не психических расстройств. Последние требуют использо-

вания общепринятых критериев путем клинического интервью. Поэтому для научных исследований психосоматических отношений остается много совершенно неизученных областей и проблем, ждущих своих исследователей.

1. Среди пациентов с соматическими болезнями коморбидные психические расстройства встречаются часто

В крупнейших популяционных исследованиях ECNP/EBC и NCS-R психические расстройства среди населения регистрировались в 26-38% случаев, включая тревожные расстройства – в 14-18%, расстройства настроения – в 8-10% популяции [5, 6].

Исследования PREDICT, MAS и DASMAP пациентов врачей общей практики и соматических госпиталей выявили повышение частоты депрессивных, стрессовых и соматоформных расстройств в 1,5-2 раза [7-9].

Из-за различий в методиках исследования корректно сопоставить частоту психических расстройств среди пациентов врачей общей практики с крупными популяционными данными достаточно сложно.

2. Психические расстройства бывают предвестниками соматических заболеваний, а соматические болезни могут предшествовать психическим расстройствам

Психические и соматические процессы в организме человека тесно связаны. В случае нарушения слаженной работы систем организма в ряде случаев возможно появление предвестников тяжелых заболеваний и смерти.

В крупных проспективных исследованиях и мета-анализах показано, что появление депрессивного, тревожного и посттравматического стрессового расстройств за несколько лет до возникновения многих соматических заболеваний, например, ИБС [10-12], повышало риск возникновения таких заболеваний. У пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством в последующие годы на 30% возрос риск артериальной гипертензии (АГ), стенокардии, язвенной болезни, артропатий, сахарного диабета (СД) и заболеваний печени [13].

В этих работах использовали многофакторный анализ, который позволял выделить влияние собственно психического состояния без вклада традиционных факторов риска соматических заболеваний. Важно понимать, что временная последовательность событий не доказывает причинно-следственной связи, скорее – состояние психики является более чувствительным индикатором системных нарушений.

С другой стороны, в нескольких исследованиях пациентов с СД показаны двунаправленные связи, когда на-

личие диабета увеличило риск депрессии и, наоборот, депрессия повысила риск появления диабета [14, 15].

3. Психические расстройства не вызывают органических заболеваний внутренних органов, в то же время последние могут быть причиной психических расстройств

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности структурных повреждений внутренних органов, причиной которых являются психические расстройства.

Лишь стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки остаются примером психосоматического характера заболеваний. Вместе с тем убедительно показана важная роль *Helicobacter pylori* и нестероидных противовоспалительных препаратов, включая малые дозы ацетилсалициловой кислоты, в развитии гастроинтестинальных язв и, возможно, стресс является лишь одним из триггеров заболевания [16].

Некоторые соматические заболевания, такие как системная красная волчанка, В12-дефицитная анемия, дисфункции щитовидной железы, синдром Кушинга нередко проявляются психическими симптомами и расстройствами.

Медицинская наука выявила важные биологические факторы, приводящие к развитию диффузного токсического зоба, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, АГ, хронических воспалительных заболеваний кишечника, некоторых дерматитов. Таким образом, в настоящее время концепция психосоматических заболеваний Франца Александера уже стала достоянием истории.

Ведутся поиски других концепций, позволяющих объяснить психосоматические связи и предложить новые терапевтические подходы. Большинство исследователей в настоящее время развивают идеи биопсихосоциальной модели, предложенной Джорджем Энгелом, в которой важная роль в предрасположенности к заболеванию, его тяжести и течении отводится психическим факторам.

4. Психические расстройства и симптомы часто встречаются у пациентов с функциональными симптомами и заболеваниями

Среди функциональных заболеваний наиболее изучены гастроинтестинальные, рекомендации по которым были недавно обновлены. В частности у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) значительно повышены уровни тревоги и депрессии, а также частота тревожных, аффективных и посттравматического стрессового расстройств [17-20]. Так у пациентов с СРК в 6 раз чаще определяется генерализо-

ванное тревожное расстройство, а с другой стороны, у пациентов с генерализованным тревожным расстройством в 5 раз чаще выявляется СРК [21]. Адекватная психотропная терапия способствует уменьшению симптомов дисфункции верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

У 44% пациентов с некардиальными болями в груди выявили тревожные расстройства, у 13% – расстройства настроения [22]. При этом не следует оценивать в пользу диагноза некардиальных болей в груди наличие психического расстройства, т.к. частота последних сопоставима со случаями коронарных болей (стенокардия, инфаркт миокарда) [23].

5. У пациентов с соматическими болезнями нередко выявляются коморбидные соматические и психические заболевания

У пациентов с соматическими болезнями повышена частота психических расстройств и других соматических заболеваний, что нельзя объяснить только распространенностью болезней среди населения.

По результатам крупного 26-летнего датского исследования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с одной стороны, на 74% чаще развивалась депрессия, а с другой – повысился риск инфаркта миокарда, рака легких, диабета, перелома бедра на 26, 105, 21 и 212%, соответственно [24].

По данным австралийского исследования у пожилых пациентов с СД частота депрессии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ХОБЛ, хронической боли, сердечной недостаточности была выше на 25, 46, 20, 20 и 15%, соответственно [25].

Сочетание психических и соматических коморбидных заболеваний может существенно ухудшить прогноз. Например, после инфаркта миокарда у пациентов с СД риск смертности через шесть лет возрос на 38%, с депрессией – на 39%, а в случаях сочетания СД и депрессии – в 2,9 раза [26].

Повышение частоты как соматических, так и психических заболеваний у пациентов при длительном наблюдении может свидетельствовать о системных нарушениях в организме и тесной взаимосвязи душевной и соматической сфер.

6. Психические расстройства увеличивают частоту и тяжесть, ухудшают прогноз коморбидных соматических заболеваний, снижают трудоспособность и качество жизни, часто в большей степени, чем болезни внутренних органов

По данным национального эпидемиологического исследования у пациентов с посттравматическим стресс-

совым расстройством увеличен риск стенокардии, тахикардии, СД, язвенной болезни, заболеваний печени и суставов в 1,2-2,5 раза [13].

У пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной депрессией повышается риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, остановка сердца, сердечная смерть, реваскуляризация) в 3 раза, а в случае генерализованной тревоги – в 2 раза [27].

В исследовании Ruo В. и соавт. [28] симптомы депрессии независимо ассоциировались с более выраженной стенокардией, ограничением физической активности и снижением качества жизни. Именно депрессия, а не физические возможности пациента, фракция выброса левого желудочка или нагрузочная ишемия миокарда значительно ухудшала субъективное состояние пациентов.

По данным исследования Всемирной организации здравоохранения психические расстройства чаще приводили к потере трудоспособности, чем соматические болезни [29,30]. При этом пациенты с нарушением трудоспособности вследствие соматического заболевания получали лечение значительно чаще, чем обусловленного психическим расстройством – 53% против 8%.

Депрессивное расстройство ассоциировалось с повышением частоты снижения трудоспособности в 2,5 раза, хронических соматических болезней в 2 раза, а сочетанием этих состояний – в 6,3 раза [31].

Посттравматическое стрессовое расстройство в большей степени снижало трудоспособность, чем физические проблемы здоровья в большом наблюдательном исследовании [32].

Изменения эмоционального состояния часто вызывает слабость, снижение энергичности, нарушение концентрации внимания, необъяснимые соматические жалобы, которые снижают функциональные возможности человека и качество жизни, хотя внутренние органы работают без существенных отклонений.

Поскольку психическое состояние играет важную роль в успешном выполнении трудовых операций, а доля физического труда с ростом технического прогресса уменьшается, то роль психических расстройств в снижении трудоспособности будет только возрастать.

7. Психические нарушения ассоциируются с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности

Наличие депрессии, выявляемой с помощью интервью и самооценок пациентов, ассоциировалось с возрастанием общей смертности в 1,6 раза, независимо от хорошо изученных социальных, демографических и соматических факторов риска смерти, согласно мета-анализу 239 исследований [33]. Негативное влияние депрессии не различалось между группами пациентов

и разными заболеваниями (исключая ХОБЛ), что может свидетельствовать об общем влиянии биологической дисрегуляции, образа жизни, а не специфических механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция или повышение агрегации тромбоцитов.

По данным десяти крупных проспективных когортных исследований выраженный психический дистресс, оцениваемый по шкале GHQ-12, ассоциировался с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности в 1,7 раза [34].

Более того, предоперационная депрессия увеличила в 1,5 раза общую смертность у даже пациентов после коронарного шунтирования по данным мета-анализа исследований [35].

У американских ветеранов войн с посттравматическим стрессовым расстройством повышена общая и сердечно-сосудистая смертность в 2,2 и 1,7 раза [36].

Среди причин повышенной общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии психических расстройств рассматривают увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, худший контроль факторов риска (курения, сниженной физической активности, АГ, дислипидемии, СД), снижение приверженности к лечению.

8. Психические расстройства могут проявляться симптомами, сходными с клиникой соматических болезней, или существенно влиять на выраженность соматических симптомов

Хорошо известна связь депрессии с болями. Например, у 75% пациентов с депрессивным расстройством отмечались боли, при этом в 57% случаев боли локализовались в нескольких местах [37]. Депрессия может даже в большей степени, чем невротические расстройства, усилить восприятие соматических симптомов [38].

Важным представляется оценка влияния эмоциональных нарушений на выраженность ангинозных болей. Было показано, что в группе больных со стабильной ИБС и высоким уровнем тревоги пациенты оценивали выше интенсивность боли при ангинозных приступах [39].

Депрессия и тревога повышают частоту симптомов при фибрилляции предсердий, для которой характерны бессимптомные приступы [41, 40].

Эмоциональное состояние может повлиять на порог восприятия одышки, как легочной, так и сердечной [43, 42]. У пациентов с бронхиальной астмой сниженное настроение способствует трактовке неспецифических симптомов как астматических и, соответственно, увеличивается потребление ингаляционных бронходилататоров [42].

9. Пациенты с психическими расстройствами чаще посещают врачей непсихиатрического профиля и госпитализируются с соматическими болезнями

Пациенты, неоправданно часто посещающие врачей, представляют большую проблему, т.к. избыточно используют ограниченные ресурсы здравоохранения. В структуре причин частых посещений, наряду с хроническими заболеваниями, 31% случаев составили психические расстройства, а 15% – жизненные стрессы [44].

В исследованиях среди пациентов, часто посещающих врача общей практики, выявлена высокая частота депрессивного, генерализованного тревожного и соматоформного расстройств [46-45].

По данным систематического обзора и мета-анализа исследований симптомы депрессии ассоциировались с возрастанием риска госпитализаций, длительности пребывания в стационаре и повторных госпитализаций [48]. Наличие серьезных психических расстройств на 24% увеличило риск повторных госпитализаций пациентов с диабетом [49].

10. Психические расстройства влияют на удовлетворенность лечением и приверженность пациентов к лечению

Выполнение рекомендаций врача оказывает существенное влияние на результаты лечения, в частности позволяет снизить смертность на 44%, по сравнению с пациентами, не выполняющими медицинских советов [50]. При этом психические расстройства в большей степени влияли на приверженность к антигипертензивному лечению, чем коморбидные соматические заболевания [51].

В исследовании Heart and Soul Study пациенты с ИБС и депрессивным расстройством в 2,8 раза чаще не принимали медикаменты и в 2,4 раза чаще забывали принимать лекарства, что привело к увеличению в два раза риска сердечно-сосудистых событий [53, 52]. Депрессия может привести к неоптимальному мониторингу гемостаза при лечении оральными антикоагулянтами, что может увеличить риск тромбозов и кровотечений [54].

В то же время у многих тревожных пациентов приверженность к антигипертензивному лечению повышается, что может снизить заболеваемость и даже смертность [55].

Терапия депрессии с помощью психологических или медикаментозных методов у пациентов с острым коронарным синдромом более чем в пять раз повысила удовлетворенность пациентов лечением [56].

Терапия антидепрессантами у пациентов с депрессией и АГ привела к значительно лучшей приверженности к антигипертензивному лечению (78% против 31%) [57].

Важно учитывать также приверженность к психотропному лечению. Например, хорошая приверженность к приему антидепрессантов у пациентов с ИБС ассоциировалась со снижением общей смертности по сравнению с неприверженными пациентами [58].

Таким образом, психическое состояние – важный фактор приверженности к лечению, а эффективное лечение психического расстройства может улучшить соблюдение пациентом программы лечения соматического заболевания и прогноз заболевания.

11. Психотропное лечение снижает выраженность тревоги и депрессии, а также может уменьшить частоту соматических событий и госпитализаций у пациентов с депрессией

Лечение аффективных расстройств с помощью антидепрессантов и когнитивно-поведенческой терапии весьма эффективно и у пациентов с соматическими заболеваниями [59,60].

По данным мета-анализа наблюдательных и рандомизированных контролируемых исследований лечение депрессии у пациентов с ИБС с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина снизило частоту госпитализаций по поводу коронарных событий и смертность на 37 и 44%, соответственно [61]. Хотя при включении только рандомизированных исследований такого эффекта не наблюдалось. Психотропное лечение с помощью антидепрессантов и психотерапии уменьшило частоту коронарных событий (на 3% абсолютно, одно событие на 34 пролеченных пациентов) в мета-анализе T. Rutledge и соавт. [62].

12. Применение психотропных препаратов требует учета влияния на соматическую патологию и соматотропное лечение

Антидепрессанты нашли широкое применение для лечения хронической боли, включая хронический панкреатит, синдром раздраженного кишечника, диабетическую нейропатию, первичную головную боль т.д. [63].

В то же время психотропные препараты могут вызвать ряд серьезных соматических проблем [64]. Например, при использовании антипсихотиков и некоторых антидепрессантов увеличивается интервал QT, что может привести к внезапной аритмической смерти.

Осторожно следует применять психотропные препараты при соматических заболеваниях с повышенным риском смерти, особенно при ИБС. В этих случаях допустимы только препараты с надежно доказанной безопасностью, к которым можно отнести сертралин (SADHART, ENRICHED, UPBEAT), циталопрам (CREATE), эсциталопрам (DECARD; K-DEPACS/EsDEPACS) и миртазапин (MIND-IT) [65-71].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина обладают свойствами антиагрегантов и повышают в 2-4 раза риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, особенно если пациенты принимают антитромботические препараты (деагреганты, антикоагулянты, тромболитики), нестероидные противовоспалительные препараты и кортикостероиды.

13. Лечение соматического заболевания может существенно повлиять на психическое состояние пациентов и психотропную терапию

Тяжелое соматическое заболевание снижает социальные, профессиональные и бытовые возможности пациентов, что не может не сказаться на душевном состоянии. Поэтому при коморбидных психических и соматических заболеваниях эффективное лечение последних может быть существенным в повышении не только физического, но и психического качества жизни. Например, имплантация устройств поддержки левого желудочка пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью значительно уменьшила депрессию по сравнению с оптимальным медикаментозным лечением заболевания сердца в исследовании ROADMAP [72].

Возможны и негативные последствия лечения соматической болезни. Прием неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов может вызывать депрессию, резистентную к приему антидепрессантов.

Среди пациентов впервые леченных кортикостероидами выявили серьезные психические проблемы, включая увеличение частоты суицидов (в 6,9 раза), депрессии (в 1,8 раза), мании (в 4,4 раза), панических расстройств (в 1,5 раза) [73].

Следует также учитывать взаимовлияния соматотропных и психотропных препаратов. Ингибиторы протонной помпы, в большей степени – омепразол и эзомепразол – увеличивают почти на 50% экспозицию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, особенно эсциталопрама [74]. Многие препараты, используемые для лечения соматических и психических болезней увеличивают интервал QT и, соответственно, риск внезапной аритмической смерти.

14. Пациенты с соматическими болезнями и коморбидными психическими расстройствами значительно увеличивают затраты медицинских ресурсов

Влияние психических расстройств на самочувствие пациента, функциональное состояние, приверженность к лечению, озабоченность заболеванием отражается на затратах службы здравоохранения.

Например, депрессия у пациентов с диабетом в 2,6 раза увеличила число дней плохого самочувствия, в 2,1 раза длительность госпитализации и в 1,8 раза повысилось количество госпитализаций [75]. У госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью наличие психического расстройства увеличивает продолжительность госпитализации в среднем на день и стоимость лечения пациента – на 7763\$ [76]. На первый взгляд, возрастание невелико, однако большое число пациентов с сердечной недостаточностью приводит к существенным затратам. Поэтому лечение депрессии врачами общей практики может быть экономически оправданным, в том числе, и в странах с невысоким уровнем дохода на душу населения [77].

15. Врачи-интернисты могут выявлять и лечить нетяжелые психические расстройства

По данным международного исследования Всемирной организации здравоохранения лишь каждый пятый человек, страдающий выраженным психическим расстройством, получает соответствующее лечение [78]. Большое число пациентов соматических стационарных и амбулаторных учреждений с коморбидными психическими расстройствами не позволяет охватить всех специализированной психиатрической и психотерапевтической помощью. Нельзя также игнорировать существующее предубеждение многих пациентов против общения с психиатрами и психотерапевтами. Поэтому во многих странах пациентов с нетяжелыми психическими расстройствами лечат врачи общей практики. Так, в Соединенных Штатах Америки 74% пациентов с депрессией лечатся у врачей общей практики [79].

Подготовленные врачи-интернисты могут достаточно эффективно лечить нетяжелые психические расстройства, при необходимости получая консультации психиатров [81, 80]. Например, в канадском исследовании даже не было найдено различий в результатах лечения психических расстройств, проводимого врачами общей практики и специалистами в области душевных заболеваний [82].

Нередко за проявлениями тревоги, депрессии, соматоформного расстройства скрывается соматическое заболевание, выявить которое психиатру часто бывает сложно. Врач интернист может более точно оценить вклады соматического и психического заболеваний в снижение качества жизни и определить приоритеты в выборе лечения.

Для скрининга можно использовать стандартизированные опросники (например, HADS, GAD-2, PHQ-2), позволяющие при небольших временных за-

тратах выявить пациентов с возможным психическим расстройством. При положительных результатах тестов выявляемость психического расстройства повышается почти в два раза. Вместе с тем, только одни опросники не могут использоваться для диагностики психических расстройств и требуют собеседования с целью уточнения природы симптомов.

Важно при организации лечения психических заболеваний наладить тесное сотрудничество врачей соматического профиля и психиатров консультантов (consultation-liaison psychiatry), совершенствовать организационные формы совместной работы и нормативную базу.

16. Для эффективного ведения пациентов с психическими расстройствами необходимо существенно улучшить обучение врачей-непсихиатров и разработать рекомендации по ведению психических расстройств у пациентов с соматическими заболеваниями

Диагностика и лечение психических расстройств представляет большие проблемы для интернистов, которые получают крайне недостаточную подготовку в период до и последилового обучения. Не случайно врачи общей практики диагностировали депрессию лишь в 47% случаев, а сделали запись об этом только в 34% случаев [82]. В канадских клиниках первичной практики врачи не выявили 66% случаев депрессивного, 93% биполярного, 86% панического расстройств, 71% генерализованного тревожного расстройства, 98% социальных фобий [83].

Несмотря на большое число рекомендаций по диагностике и лечению психических расстройств в соматической практике за рубежом, такие важные документы, разработанные профессиональными обществами, отсутствуют в России. Такое положение сдерживает активность интернистов, частично связанную с недостаточной урегулированностью медицинских и правовых аспектов в ведении больных с психическими расстройствами. В частности, много негативных последствий имеет жесткое ограничение лечения заболеваний строго по профилю койки.

В связи с этим разработка национальных рекомендаций по ведению психических расстройств, ориентированных на практикующих интернистов и учитывающих коморбидные соматические заболевания, приобретает важнейшее значение. Целесообразно также включать соответствующие разделы в медицинские рекомендации по соматическим болезням, как это делается рядом ведущих зарубежных медицинских организаций.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Smulevich A.B., ed. Psychosomatic disorders in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.) [Смулевич А.Б., ред. Психосоматические расстройства в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2016].
- Simanenkova V.I., ed. Psychosomatic disorders in the practice of the therapist. St. Petersburg: Spetslit; 2008. (In Russ.) [Симаненкова В.И., ред. Психосоматические расстройства в практике терапевта. СПб: Спецлит; 2008].
- Belyakov F.I. Mental disorders in the practice of the therapist. 6th ed. Irkutsk: RIOIGIUV; 2013. (In Russ.) [Беляков Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. Изд. 6-е. Иркутск: РИОИГИУВ; 2013].
- Levenson J.L., ed. The American Psychiatric Publishing textbook of Psychosom Medicine. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2011.
- Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617-27.
- ECNP/EBC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. European Neuropsychopharmacology. 2011;21:655-79.
- King M., Nazareth I., Levy G., et al. Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe. Br J Psychiatry. 2008;192(5):362-7.
- Grandes G., Montoya I., Arietaleanizbeasoa M., et al. The burden of mental disorders in primary care. Eur Psychiatry. 2011;26(7):428-35.
- Serrano-Blanco A., Palao D.J., Luciano J.V., et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. 2010;45(2):201-10.
- Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J. 2006;27:2763-74.
- Roest A.M., Martens E.J., de Jonge P., et al. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(1):38-46.
- Edmondson D., Kronish I.M., Shaffer J.A., et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: A meta-analytic review. American Heart Journal. 2013;166(5):806-14.
- Pietrzak R.H., Goldstein R.B., Southwick S.M., et al. Medical Comorbidity of Full and Partial Posttraumatic Stress Disorder in US Adults: Results From Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Psychosom Med. 2011;73(8):697-707.
- Chen P.C., Chan Y.T., Chen H.F., et al. Population-Based Cohort Analyses of the Bidirectional Relationship Between Type 2 Diabetes and Depression. Diabetes Care. 2013;36(2):376-82.
- Demakakos P., Zaninotto P., Nouwen A. Is the Association Between Depressive Symptoms and Glucose Metabolism Bidirectional? Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing. Psychosomatic Medicine. 2014;76:555-61.
- Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(3):498-506.e1.
- Fond G., Loundou A., Hamdani N., et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci. 2014;264(8):651-60.
- Van Oudenhove L., Crowell M.D., Drossman D.A., et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;50:1355-67.
- Tseng P.T., Zeng B.S., Chen Y.W., et al. A meta-analysis and systematic review of the comorbidity between irritable bowel syndrome and bipolar disorder. Medicine (Baltimore). 2016;95(33):e4617.
- Afari N., Ahumada S.M., Wright L.J., et al. Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. Psychosom Med. 2014;76(1):2-11.
- Lee S., Wu J., Ma Y.L., et al. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(6):643-51.
- White K.S., Raffa S.D., Jakle K.R., et al. Morbidity of DSM-IV Axis I disorders in patients with noncardiac chest pain: Psychiatric morbidity linked with increased pain and health care utilization. J Consult Clin Psychol. 2008;76(3):422-30.
- Eken C., Oktay C., Bacanlı A., et al. Anxiety and depressive disorders in patients presenting with chest pain to the emergency department: a comparison between cardiac and non-cardiac origin. J Emerg Med. 2010;39(2):144-50.
- Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish Nationwide study of 7.4 million individuals. Eur Heart J. 2011;32(19):2365-75.
- Caughey G.E., Roughead E.E., Vitry A.I., et al. Comorbidity in the elderly with diabetes: Identification of areas of potential treatment conflicts. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87(3):385-93.
- Bot M., Pouwer F., Zuidersma M., et al. Association of Coexisting Diabetes and Depression With Mortality After Myocardial Infarction. Diabetes Care. 2012;35(3):503-9.
- Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and Anxiety as Predictors of 2-Year Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Arch Gen Psychiatry. 2008;65:62-71.
- Ruo B., Rumsfeld J.S., Hlatky M.A., et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. JAMA. 2003;290(2):215-21.
- Ormel J., Petukhova M., Chatterji S., et al. Disability and treatment of specific mental and physical disorders across the world. Br J Psychiatry. 2008;192:368-75.
- Becker A.E., Kleinman A. Mental Health and the Global Agenda. New Engl J Med. 2013;369(1):66-73.
- Schmitz N., Wang J., Malla A., et al. Joint Effect of Depression and Chronic Conditions on Disability: Results From a Population-based Study. Psychosom Med. 2007;69:332-8.
- Sareen J., Cox B.J., Stein M.B., et al. Physical and Mental Comorbidity, Disability, and Suicidal Behavior Associated With Posttraumatic Stress Disorder in a Large Community Sample. Psychosom Med. 2007;69:222-462-8.
- Cuijpers P., Vogelzangs N., Twisk J., et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. Am J Psychiatry. 2014;171(4):453-62.
- Russ T.C., Stamatakis E., Hamer M., et al. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. BMJ. 2012;345.
- Stenman M., Holzmann M.J., Sartipy U. Association between preoperative depression and long-term survival following coronary artery bypass surgery - A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2010;222:462-6.
- Boscarino J.A. Posttraumatic stress disorder and mortality among U.S. Army veterans 30 years after military service. Ann Epidemiol. 2006;16(4):248-56.
- Vaccaro A.L., Sills T.L., Evans K.R., et al. Multiple Pain Complaints in Patients With Major Depressive Disorder. Psychosom Med. 2009;71(2):159-62.
- Howren M.B., Suls J., Martin R. Depressive Symptomatology, Rather than Neuroticism, Predicts Inflated Physical Symptom Reports in Community-Residing Women. Psychosom Med. 2009;71(9):951-7.
- Ibatov A.D. The effect of anxiety disorders on the course of coronary heart disease. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2007;15(20):1443-6. (In Russ.) [Ибатов А.Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. Русский Медицинский Журнал. 2007;15(20):1443-6].
- Kupper N., van den Broek K.C., Widdershoven J., Denollet J. Subjectively reported symptoms in patients with persistent atrial fibrillation and emotional distress. Front Psychol. 2013;4:192.
- Von Eisenhart Rothe A., Hutt F., Baumert J., et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. Europace. 2015;17:1354-62.
- Baez K., Aiazaguen A.J.M., Grandes G., et al. The use of reliever medication in asthma: the role of negative mood and symptom reports. J Asthma. 2003;40(4):357-65.
- Ramasamy R., Hildebrandt T., O'Hea E., et al. Psychological and Social Factors That Correlate With Dyspnea in Heart Failure. Psychosomatics. 2006;47:430-4.
- Baez K., Aiazaguen A.J.M., Grandes G., et al. Understanding patient-initiated frequent attendance in primary care: a case-control study. Br J Gen Pract. 1998;48(437):1824-7.
- Dowrick C.F., Bellon J.A., Gomez M.J. GP frequent attendance in Liverpool and Granada: the impact of depressive symptoms. Br J Gen Pract. 2000;50(454):361-5.
- Norton J., David M., de Roquefeuil G., et al. Frequent attendance in family practice and common mental disorders in an open access health care system. Journal of Psychosomatic Research. 2012;72(6):413-418.
- Belanger L., Ladouceur R., Morin C.M., et al. Generalized anxiety disorder and health care use. Can Fam Physician. 2005;51:1362-3.
- Prina A.M., Cosco T.D., Denning T., et al. The association between depressive symptoms in the community, non-psychiatric hospital admission and hospital outcomes: A systematic review. Journal of Psychosomatic Research. 2015;78(1):25-33.
- Chwastiak L.A., Davydow D.S., McKibbin C.L., et al. The Effect of Serious Mental Illness on the Risk of Rehospitalization Among Patients With Diabetes. Psychosomatics. 2014;55(2):134-43.
- Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333:15.
- Calderón-Larrañaga A., Díaz E., Poblador-Plou B., et al. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. International Journal of Cardiology. 2016;207:310-6.
- Gehi A.K., Ali S., Na B., et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. Arch Intern Med. 2007;167:1798-803.
- Gehi A., Haas D., Pipkin S., et al. Depression and Medication Adherence in Outpatients With Coronary Heart Disease: Findings From the Heart and Soul Study. Arch Intern Med. 2005;165:2508-13.
- Rose A.J., Miller D.R., Ozonoff A., et al. Gaps in monitoring during oral anticoagulation: insights into care transitions, monitoring barriers, and medication nonadherence. Chest. 2013;143(3):751-7.
- Kim H.K., Park J.H., Park J.H., et al. Differences in Adherence to Antihypertensive Medication Regimens According to Psychiatric Diagnosis: Results of a Korean Population-based Study. Psychosom Med. 2010;72(1):80-7.

56. Davidson K.W., Rieckmann N., Clemow L., et al. Enhanced Depression Care for Patients With Acute Coronary Syndrome and Persistent Depressive Symptoms: Coronary Psychosocial Evaluation Studies Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(7):600-8.
57. Bogner H.R., de Vries H.F. Integration of Depression and Hypertension Treatment: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med.* 2008;6:295-301.
58. Krivoy A., Balicer R.D., Feldman B. et al. Adherence to antidepressant therapy and mortality rates in ischaemic heart disease: cohort study. *The British Journal of Psychiatry* 2015;206:297-301.
59. Beltman M.W., Voshhaar R.C., Speckens A.E. Cognitive-behavioural therapy for depression in people with a somatic disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2010;197(1):11-9.
60. Rayner L., Price A., Evans A., et al. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD007503.
61. Pizzi C., Rutjes A.W.S., Costa G.M., et al. Meta-analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Depression and Coronary Heart Disease. *Am J Card.* 2011;107(7):972-9.
62. Rutledge T., Redwine L.S., Linke S.E., et al. A Meta-Analysis of Mental Health Treatments and Cardiac Rehabilitation for Improving Clinical Outcomes and Depression Among Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med.* 2013;75(4):335-49.
63. Kroenke K., Bair M.J., Damush T.M., et al. Optimized Antidepressant Therapy and Pain Self-management in Primary Care Patients With Depression and Musculoskeletal Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(20):2099-110.
64. Belyalov F.I. Treatment of diseases in conditions of comorbidity. 10th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е Изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2016].
65. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., et al. Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. *JAMA.* 2002;288:701-9.
66. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. et al. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:792-8.
67. Blumenthal J.A., Sherwood A., Babyak M.A., et al. Exercise and Pharmacological Treatment of Depressive Symptoms in Patients With Coronary Heart Disease: Results From the UPBEAT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1053-63.
68. Lesperance F., Frasure-Smith N., Koszycki D., et al. Effects of Citalopram and Interpersonal Psychotherapy on Depression in Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2007;297:367-79.
69. Hanash J.A., Hansen B.H., Hansen J.F., et al. Cardiovascular safety of one-year escitalopram therapy in clinically nondepressed patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(4):397-405.
70. Kang H.-J., Stewart R., Bae K.-Y., et al. Effects of depression screening on psychiatric outcomes in patients with acute coronary syndrome: Findings from the K-DEPACS and EsDEPACS studies. *Int J Card.* 2015;190:114-21.
71. van Melle J.P., de Jonge P., Honig A., et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry.* 2007;190:460-6.
72. Estep J.D., Starling R.C., Horstmanshof D.A., et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1747-61.
73. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry.* 2012;169(5):491-7.
74. Gjestad C., Westin A.A., Skogvoll E., Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit.* 2015;37(1):90-7.
75. Vamos E.P., Mucsi I., Keszei A., et al. Comorbid Depression Is Associated With Increased Healthcare Utilization and Lost Productivity in Persons With Diabetes: A Large Nationally Representative Hungarian Population Survey. *Psychosom Med.* 2009;71(5):501-7.
76. Sayers S.L., Hanrahan N., Kutney A., et al. Psychiatric comorbidity and greater hospitalization risk, longer length of stay, and higher hospitalization costs in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(10):1585-91.
77. Siskind D., Araya R., Kim J. Cost-effectiveness of improved primary care treatment of depression in women in Chile. *Br J Psychiatry.* 2010;197(4):291-6.
78. Wang J., Patten S.B. Perceived Effectiveness of Mental Health Care Provided by Primary-Care Physicians and Mental Health Specialists. *Psychosomatics.* 2007;48:123-7.
79. Olfson M., Blanco C., Marcus S.C. Treatment of Adult Depression in the United States. *JAMA Intern Med.* 2016;176(10):1482-91.
80. Fleury M.J., Imboua A., AubO D., et al. General practitioners' management of mental disorders: A rewarding practice with considerable obstacles. *BMC Fam Pract.* 2012;13(1):19.
81. Gillies D., Buykx P., Parker A.G., Hetrick S.E. Consultation liaison in primary care for people with mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD007193.
82. Mitchell A.J., Vaze A., Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;374:609-19.
83. Vermani M., Marcus M., Katzman M.A. Rates of Detection of Mood and Anxiety Disorders in Primary Care: A Descriptive, Cross-Sectional Study. *The Primary Care Companion to CNS Disorders.* 2011;13(2).

About the Author:

Farid I. Belyalov – MD, PhD, Professor, Chair of Gerontology and Geriatrics, Head of Cardiac Arrhythmia Centre, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Сведения об авторе:

Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор, кафедра геронтологии и гериатрии, руководитель кардиоаритмологического центра, Иркутская медицинская академия последипломного образования

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2»)

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Владимировна Лукина^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Виктория Петровна Воронина¹,
Надежда Анатольевна Дмитриева¹, Алла Витальевна Захарова¹,
Ольга Викторовна Лерман¹, Алла Анатольевна Гарганеева²,
Татьяна Александровна Гомова³, Сергей Ильич Дроздецкий⁴,
Анна Ивановна Чесникова⁵,
от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2»

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

² Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского
медицинского центра. Россия, 634050, Томск, Кооперативный пер., 5

³ Тульский государственный университет
300012, Тула, пр-т Ленина, 92

⁴ Нижегородская государственная медицинская академия
Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

⁵ Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Рабочая группа исследования «ГРАНАТ-2»: Тула – Трубицын Г.И., Иванов Ю.В., Миренкова О.К., Еськова Р.А.,
Симонова Р.П., Милонов М.Е., Телегина Е.В., Кузнецов А.М., Жукова Н.А., Зайнуллина И.К.; **Ростов-на-Дону** –
Буданова О.В., Лондон Е.М., Миносян Л.В., Недашковская Н.Г., Тер-Ананьянц Е.А.; **Томск** – Проскокова И.Ю.,
Пермякова О.В., Политова Л.В., Манеева И.Д., Иванова С.Ю.; **Нижний Новгород** – Ларина О.В., Покровская И.Н.,
Пацельт Е.А.; **Москва** – Сладкова Т.А., Зеленова Т.В.

Цель. Изучить параметры переносимости и приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на примере использования фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в рамках наблюдательной программы за пациентами с Артериальной гипертензией и ХОБЛ – «ГРАНАТ-2».

Материал и методы. В исследование были включены 52 пациента, удовлетворявшие всем критериям включения, не имевшие критериев исключения и подписавшие информированное согласие на участие в программе ГРАНАТ-2. Всем больным был рекомендован прием нового антигипертензивного препарата (АГП) – фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина. Дозы определялись лечащими врачами в соответствии с официальной инструкцией к препарату в рамках рутинной клинической практики. В течение наблюдательной программы пациент посещал лечащего врача 4 раза (с интервалом 1-2-2 мес). Для оценки общей приверженности больных к соблюдению врачебных рекомендаций применялся 4-вопросный тест Мориски-Грина, во время всех визитов оценивалось артериальное давление (АД), проводился мониторинг нежелательных явлений (НЯ) терапии.

Результаты. Из 52 человек, включенных в программу ГРАНАТ-2, полностью завершили исследование 50 пациентов: 45 в течение всей программы принимали изучаемую фиксированную комбинацию в рекомендованных лечащим врачом дозировках, 5 человек принимали другие АГП, 2 – выбыли из исследования, отзывав информированное согласие. Через 1 мес лечения систолическое АД снизилось в среднем на 20 мм рт.ст. от исходного уровня, а диастолическое АД – на 10 мм рт.ст. Через 5 мес терапии эти показатели составили 29 мм рт.ст. и 15 мм рт.ст., соответственно. На завершающем визите у всех 50 пациентов был достигнут целевой уровень АД. Отмечено повышение общей приверженности пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций (по тесту Мориски-Грина) с 21,1% до 65,1%. Зарегистрировано 2 случая НЯ – сухой кашель, в одном случае приведший к отказу от приема изучаемого препарата. Выявлено расхождение результатов оценки приверженности по тесту Мориски-Грина и фактическим данным по картам программы.

Выводы. Регулярное посещение пациентом лечащего врача и быстрое достижение выраженного гипотензивного эффекта при хорошей переносимости новой фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина способствуют повышению приверженности больных к назначенному

лечению. Нежелательные явления лекарственной терапии являются весомыми, но не ведущими факторами, оказывающими отрицательное влияние на приверженность больных рекомендованному медикаментозному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антигипертензивная терапия, рациональная фиксированная комбинация, приверженность к лечению, переносимость терапии.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.Д., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Чесникова А.И., от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2»). Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2»). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):229-237. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-229-237>

Study of the Parameters of Tolerability and Adherence to Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension on the Background of Treatment with Fixed Combination of Ramipril and Amlodipine (According to the Results of Observational Study "GRANAT-2")

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Lukina^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Victoria P. Voronina¹, Nadezhda A. Dmitrieva¹, Alla V. Zakharova¹, Olga V. Lerman¹, Alla A. Garganeeva², Tatiana A. Gomova³, Sergey I. Drozdetsky⁴, Anna I. Chesnikova⁵, on behalf of the working group of the study "GRANAT-2")

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

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Kooperativny per. 5, Tomsk, 634050 Russia

³ Tula State University. Lenina Prospect 92, Tula, 300012 Russia

⁴ Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minin and Pozharsky pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

⁵ Rostov State Medical University. Nakhichevsky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Working group of the "GRANAT-2" study: Tula - Trubitsyn G.I., Ivanov Yu.V., Mirenkova O.K., Eskova R.A., Simonova R.P., Milon M.E., Telegina E.V., Kuznetsov A.M., Zhukova N.A., Zainullina I.K.; **Rostov-on-Don** - Budanov O.V., London E.M., Minosyan L.V., Nedashkovskaya N.G., Ter-Ananyants Ye.A.; **Tomsk** - Proskokova I.Yu., Permyakova O.V., Politova L.V., Maneeva I.D., Ivanova S.Yu.; **Nizhny Novgorod** - Larina O.V., Pokrovskaya I.N., Patselt E.A.; **Moscow** - Sladkova T.A., Zelenova T.V.

Aim. To study the tolerability and adherence to antihypertensive therapy in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using the fixed combination of ramipril and amlodipine in the observational program for patients with arterial hypertension and COPD (GRANAT-2).

Material and methods. Patients with hypertension and COPD (n=52) with all inclusion criteria and without exclusion criteria who signed informed consent to participate in the GRANAT-2 program were included into the study. The use of a fixed combination of ramipril and amlodipine was recommended in all patients. The doses were determined by the treating physicians in accordance with the official drug instruction. The patients had 4 visits, and the duration of the study was 5 months. The Morisky-Green test was used to assess an adherence of patients to treatment. Assessments of blood pressure, adverse events were performed at all visits.

Results. 50 of 52 patients completed the study: 45 patients used the studied fixed combination in the recommended doses, and 5 patients used other antihypertensive drugs, 2 patients withdrew from the study. Systolic blood pressure after 1 month of treatment decreased by an average of 20 mm Hg from the baseline, and diastolic blood pressure – by 10 mmHg. These rates after 5 months of therapy were 29 mm Hg and 15 mm Hg, respectively. Target blood pressure level was achieved in all patients. Increase in adherence of patients to treatment (according to the Morisky-Green test from 21.1% to 65.1%) was found. 2 cases of adverse events (dry cough) were registered. The discrepancy in adherence assessment was revealed between the results from the Morisky-Green test and the data from program case report forms.

Conclusion. Regular patient visits to the doctor and the rapid achievement of an antihypertensive effect with good tolerability of a fixed combination of ramipril and amlodipine contributed to the increase in adherence of patients to treatment. Undesirable effects of the drug therapy are significant, but not leading factors that have a negative impact on the patient adherence to treatment.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, antihypertensive therapy, rational fixed combination, adherence to treatment, tolerability of therapy.

For citation: Martsevich S. Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V., Lerman O.V., Garganeeva A.A., Gomova T.A., Drozdetsky S.I., Chesnikova A.I., on behalf of the working group of the study "GRANAT-2"). Study of the Parameters of Tolerability and Adherence to Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension on the Background of Treatment with Fixed Combination of Ramipril and Amlodipine (According to the Results of Observational Study "GRANAT-2"). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):229-237. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-229-237

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

Received / Поступила: 30.03.2017

Accepted / Принята в печать: 10.04.2017

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в 2012 г. страдало около 250 млн человек, а к 2015 г. их количество увеличилось до 6% населения земного шара (более 350 млн.) К 2030 г. по прогнозам ВОЗ ХОБЛ станет третьей наиболее рас-

пространенной причиной смерти после ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта [1]. Среди коморбидных состояний при ХОБЛ достаточно часто встречаются различные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): артериальная гипертензия (АГ) – до 60% случаев, атеросклероз сонных артерий – приблизи-

тельно в 40%, ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – почти в каждом четвертом случае. Таким образом, наиболее частым оказывается сочетание ХОБЛ с АГ [1,2]. У таких пациентов выбор антигипертензивных препаратов (АГП) ограничен, так как последние должны соответствовать определенным критериям, а не только эффективно снижать артериальное давление (АД). Данные препараты должны воздействовать на патогенетические механизмы развития АГ при ХОБЛ, оказывать благоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни, но и при этом не иметь отрицательного эффекта на тонус бронхов, бронхиальную проходимость, и предотвращать развитие осложнений ХОБЛ.

Монотерапия АГ у больных с ХОБЛ часто оказывается недостаточно эффективной. Для лечения таких пациентов требуется комбинирование нескольких препаратов. Одной из перспективных комбинаций у больных ХОБЛ рассматривается комбинация антагониста кальция (АК) пролонгированного действия (АК обладают свойством в определенной мере дилатировать бронхи и уменьшать давление в легочных сосудах) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Из современных АК наиболее широко применяется на практике, в том числе и у больных с сопутствующей бронхолегочной патологией, амлодипин – пролонгированный препарат АК дигидропиридинового ряда длительного (более 24 час) действия. Амлодипин обладает активным вазодилаторным и антисклеротическим действием, а также обширной доказательной базой в отношении снижения АД, предотвращения инсульта, кардио- и нефропротекции, в том числе у пожилых и больных ХОБЛ [3].

Наиболее очевидным фактором, снижающим вероятность применения у больных ХОБЛ препаратов класса иАПФ, является один из их частых (до 8-34%) побочных эффектов (ПЭ) – сухой «брадикининовый» кашель. В противовес данному недостатку выступает одно из главных преимуществ иАПФ – влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, повышенная активность которой является одним из патогенетических механизмов развития и поддержания АГ при ХОБЛ [1,3]. Представитель иАПФ – рамиприл, наряду с доказанной высокой антигипертензивной эффективностью, значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, а по данным некоторых наблюдательных исследований отличается минимальным риском развития сухого кашля [4]. В России зарегистрирована единственная фиксированная комбинация препаратов рамиприла и амлодипина – Эгипрес (фармкомпания «Эгис»).

Эффективность терапии находится в тесной взаимосвязи с приверженностью пациента к ней. В свою оче-

редь, приверженность зависит от большого числа факторов, оказывающих на нее влияние. В числе этих факторов значимое место занимают параметры безопасности проводимой терапии – нежелательные явления лекарственного лечения.

Целью данной работы было изучение параметров безопасности и приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с АГ и ХОБЛ на примере применения новой фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина.

В задачи исследования входило изучение эффективности рекомендованной АГТ у больных АГ и ХОБЛ (по частоте достижения целевого уровня АД); оценка безопасности проводимой терапии [регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) за период наблюдения], общей приверженности пациентов к врачебным рекомендациям; определение факторов, оказывающих влияние на приверженность, эффективность и переносимость лечения.

Материал и методы

Решение поставленных задач осуществлялось в рамках проспективного наблюдательного исследования ГРАНАТ-2 (наблюдательная проГРАмма за пациентами с Артериальной гиперТонией и хронической обструктивной болезнью легких – «ГРАНАТ-2»). Все документы исследования были одобрены этическим комитетом ГНИЦПМ Минздрава России. Пациенты до проведения любых мероприятий в рамках наблюдательного исследования дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Включение пациентов в программу проводилось при условии соответствия **критериям включения**: возраст старше 18 лет, установленные в рамках стандартной клинической практики диагнозы АГ (с уровнем АД на визите более 140/90 или 140/85 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом) и ХОБЛ (по заключению пульмонолога или по результатам исследования функции внешнего дыхания (ФВД), подтверждающим наличие бронхообструкции (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ1) <80 % от должной величины в сочетании со снижением отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) <70%, что свидетельствует о бронхиальной обструкции), и отсутствия **критериев исключения**: любых заболеваний, характеризующихся тяжелым течением, в стадии декомпенсации (в том числе ХОБЛ IV стадии, бронхиальной астмы, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III-IV ФК (по NYHA); невозможность соблюдения графика визитов, противопоказания и/или непереносимость препаратов классов иАПФ, дигидропиридиновых АК; для женщин детородного возраста – несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациент, удовлетворявший критериям включения и не имевший критериев исключения, получал рекомендации по приему фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина с учетом исходной терапии. Различное сочетание дозировок компонентов Эгипреса позволяют подобрать индивидуальную эффективную дозу препарата для каждого пациента. Назначение фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина проводилось в рамках рутинной клинической практики, в соответствии с официальной инструкцией к препарату. Пациенты приобретали назначенный врачом лекарственный препарат самостоятельно. В зависимости от наличия и эффективности проводимой ранее АГТ было сформировано 2 группы больных:

1. Пациенты с АГ на фоне АГТ без достижения целевых уровней АД – таким больным вместо предшествующего антигипертензивного лечения давалась рекомендация применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в дозировках согласно решению лечащего врача с контролем эффекта назначаемой терапии.

2. «Наивные пациенты» – пациенты с АГ, не принимающие АГП – получали рекомендацию применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, преимущественно в дозировке 5/5 мг или в дозировках согласно решению лечащего врача

Терапия сопутствующих заболеваний, в том числе, и терапия основного заболевания препаратами, не влияющими на уровень АД, оставалась без изменений на протяжении всего периода наблюдения в исследовании.

В процессе исследования был запрещен прием следующих препаратов – нитратов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), гормональных препаратов в больших дозах. Если в процессе исследования появлялась необходимость в приеме этих препаратов, пациент исключался из исследования.

Продолжительность наблюдения пациентов составляла 5 мес с момента включения в исследование (визит 1), в течение которых пациент еще 3 раза посещал лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ): через 1 мес (визит 2), через 3 мес (визит 3) и через 5 мес (визит 4).

На визите включения проводились оценка критериев включения/исключения наблюдательной программы, сбор общей информации о пациенте: семейное положение, уровень образования, наличие вредных привычек, наследственность по ССЗ, регулярность наблюдения у врача, наличие сопутствующих заболеваний, подтверждение диагностических сведений о наличии ХОБЛ (заключение пульмонолога, результаты ФВД за последний год).

На всех визитах пациентам проводился клинический осмотр [измерение роста, веса, окружности талии

(ОТ)], оценивались гемодинамические параметры (АД, ЧСС), параметры эффективности (достижение целевого уровня АД) и безопасности (сбор информации обо всех НЯ, возникших за период наблюдения).

На визите включения и на завершающем визите пациенты заполняли опросники Мориски-Грина (модифицированный перевод для русскоязычных пользователей) по оценке приверженности к назначенному лечению [5]. Была использована 4-вопросная версия опросника, определяющая общую приверженность к рекомендованному лекарственному лечению и включающая вопросы о пропуске приема лекарственного препарата по причине забывчивости, хорошего или плохого самочувствия, а также несоблюдении времени приема препаратов. 3-4 положительных ответа определяли неудовлетворительную приверженность к лечению, 1 положительный ответ – частичную (неполную, относительную приверженность), а все отрицательные ответы – полную (абсолютную) приверженность пациента к терапии [5].

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием параметрических и непараметрических методов описательной статистики (вычисление среднего значения, среднеквадратичного отклонения, медианы, межквартильного размаха, долей) и аналитической статистики для количественных и номинальных переменных (t-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни, критерий независимости χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2x2), z-критерий для сравнения пропорций). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование было включено 52 пациента [41 мужчина (78,8%) и 11 женщин (21,2%)], которые наблюдались в пяти лечебно-профилактических учреждениях городов Москва, Нижний Новгород, Томск, Ростов-на-Дону и Тула. Средний возраст пациентов составил $65,1 \pm 9,2$ лет.

Из 52 пациентов 24 (46,2%) были курильщиками, 17 отказались от этой вредной привычки, 11 человек никогда не курили. Среди женщин курящих было почти в 3 раза меньше, чем среди мужчин: 18,4% и 53,7%, соответственно ($p < 0,05$). Более трети пациентов ($n=15$; 39,5%) имели отягощенную по ССЗ наследственность. Каждый третий больной (36,5%) посещал лечащего врача лишь при необходимости, каждый четвертый (26,9%) – регулярно 1 раз в полгода, каждый пятый (21,2%) – 1 раз в мес, и лишь каждый десятый пациент (9,6%) регулярно у врача не наблюдался. Почти все пациенты ($n=50$), включенные в программу ГРАНАТ-2, наблюдались в поликлинике по месту жи-

Table 1. Main characteristics of patients: general data, comparison of men and women

Таблица 1. Основные характеристики больных: общие данные, сравнение групп мужчин и женщин

Параметр	Все пациенты (n=52)	Мужчины (n=41)	Женщины (n=11)
Возраст, лет	65,1±9,2	63,9±8,8	69,6±9,8
ИМТ, кг/м ²	29,4±4,6	29,3±4,8	29,4±4,2
САД, мм рт ст	157,4±9,7	157,7±9,6	156,5±10,6
ДАД, мм рт ст	93,9±6,4	94,0±6,8	93,6±4,6
ЧСС, уд.в мин.	75,4±7,7	74,9±7,8	77,3±7,3

Данные представлены в виде М±σ. Для всех p>0,05
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

тельства, только 2 человека отметили, что постоянно нигде не наблюдаются.

Основные характеристики пациентов, оцениваемые на визите включения, приведены в табл. 1.

По условиям включения в наблюдательную программу у всех пациентов был подтвержден диагноз ХОБЛ. Также все 52 пациента страдали АГ, преимущественно, 2 степени – 42 человека (80,8%), АГ 1 и 3 степени была диагностирована у 6 (11,5%) и 4 (7,7%) больных соответственно. В перечне сопутствующих заболеваний у пациентов наиболее часто встречались ИБС (n=16; 30,8%), ХСН (32,7%) и дислипидемия (21,8%). У 6 человек был выставлен диагноз «сахарный диабет 2 типа», 10 страдали ожирением (по классификации, основанной на величине индекса массы тела), 2 перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 1 – мозговой инсульт.

Среди больных было 11 (22,8%) «наивных» пациентов, не получавших ранее регулярную АГТ, остальные участники исследования принимали различные АГП.

Все без исключения больные подтвердили свое намерение приобрести назначенный врачом лекарственный препарат и принимать его в соответствии с официальной инструкцией (дозировки указаны на рис. 1А).

Через 1 мес, во время визита 2 определилось, что назначенный препарат приобрели и начали принимать 48 человек из 52 (причем, все больные принимали изучаемый препарат в назначенной дозе), 3 больных получали другую АГТ. Один пациент отказался от участия в наблюдательной программе, отозвав информированное согласие.

У одного больного во время исследования развилось НЯ (першение в горле и сухой кашель слабой интен-

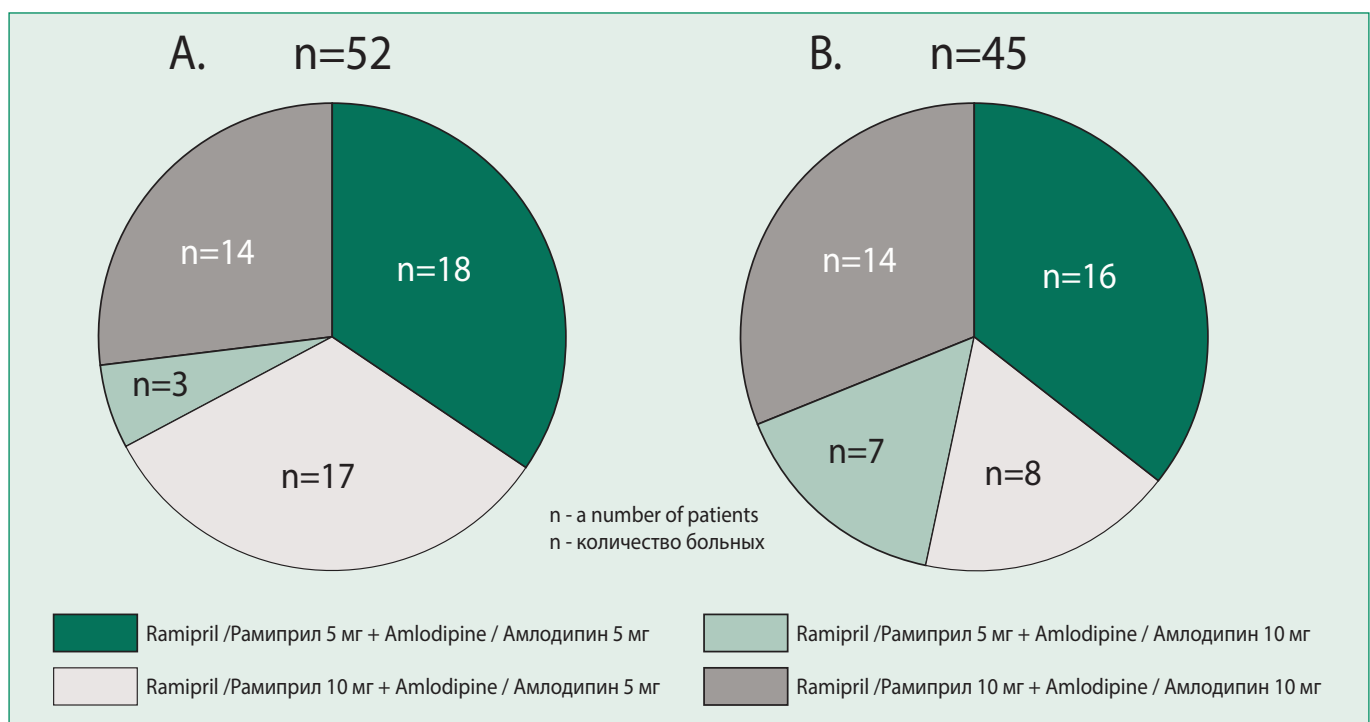


Figure 1. Daily doses of a fixed combination of ramipril and amlodipine. A. Visit 1, B. Visit 4

Рисунок 1. Дозировки комбинированного препарата рамиприла и амлодипина. А. Визит 1, В. Визит 4

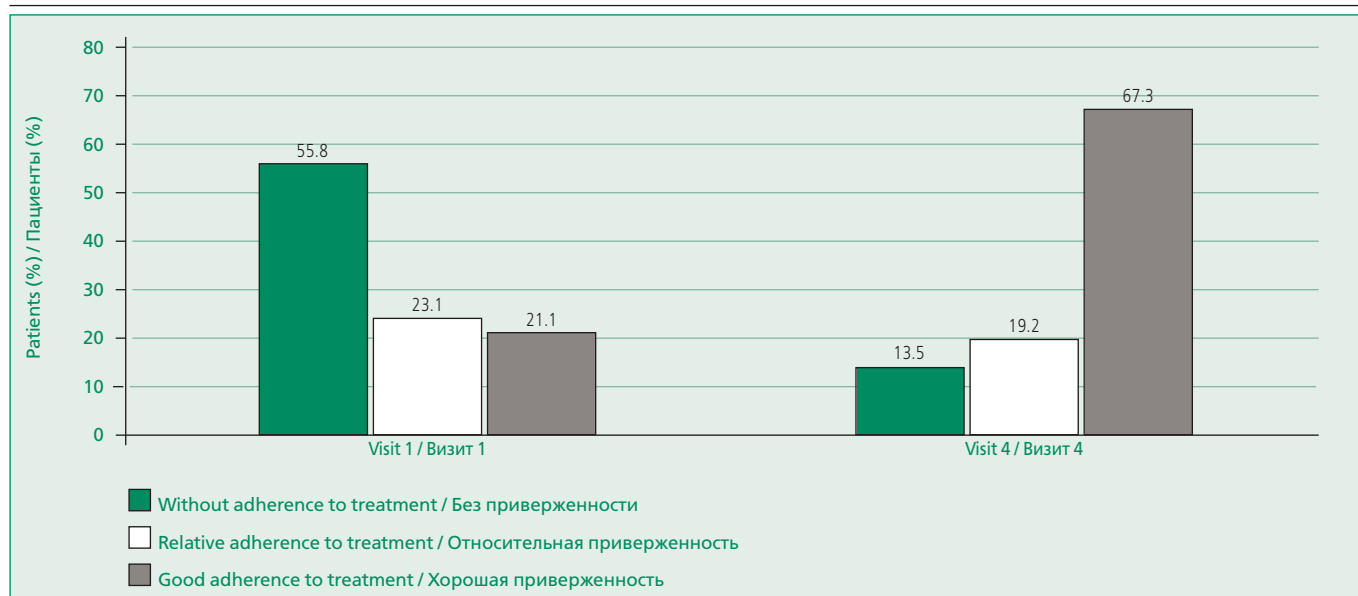


Figure 2. Adherence to medical recommendations during the study

Рисунок 2. Приверженность к врачебным рекомендациям за время исследования

сивности), однако пациент продолжил прием рекомендованного препарата.

Более 60% больных ($n=33$) через 1 мес лечения достигли целевого уровня АД согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) от 2013 г [6]. В рамках рутинной клинической практики лечащие врачи приняли решение о необходимости коррекции дозы изучаемого препарата у 12 больных.

На визит 3, через 3 мес от включения в исследование, пришел 51 пациент. На терапии Эгипресом, который они принимали в рекомендованной дозировке, остались 45 человек. Целевой уровень АД во время визита 3 был зарегистрирован у 41 человека: у 40 пациентов, принимавших изучаемый препарат, и у 1 человека, получавшего другую АГТ. Еще у одного больного было зафиксировано НЯ – сухой кашель, в связи с чем пациент отказался от дальнейшего приема фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, был переведен на другую АГТ, но остался в наблюдательной программе. В коррекции дозы, по мнению лечащих врачей, нуждались 6 пациентов. Таким образом, во время визита 3 дальнейшая терапия Эгипресом была рекомендована 45 больным, 5 пациентов продолжили участие в наблюдательной программе, принимая другие АГП, 2 человека выбыли из исследования.

На завершающий визит (визит 4) наблюдательного исследования пришли 50 человек (2 человека отказались от участия в программе на предыдущих визитах): из 50 больных 45 человек принимали фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина, а 5 – другие АГП. Распределение пациентов в зависимости от дозы принимаемого комбинированного препа-

рата к завершающему визиту наблюдательного исследования представлены на рис. 1В.

Таким образом, уже через 1 мес лечения САД снизилось в среднем на 20 мм рт. ст., а ДАД – на 10 мм рт. ст. Через 5 мес терапии эти показатели составили 29 мм рт. ст. и 15 мм рт. ст., соответственно. Все участники программы, принимавшие АГТ (как рекомендованный препарат, так и другие АГТ), достигли целевого уровня АД.

Анализ приверженности к врачебным рекомендациям

Результаты теста Мориски-Грина, заполненного пациентами во время визитов включения и завершения исследования, продемонстрировали улучшение приверженности в конце наблюдательной программы (рис. 2).

Следует отметить, что потенциально все пациенты были привержены к выполнению врачебных рекомендаций, т.к. все 52 больных согласились приобрести и начать прием рекомендованного препарата – Эгипрес. К моменту завершения исследования 7 человек отказались от приема изучаемого препарата: 2 выбыли из исследования, 5 – продолжили участие в наблюдательной программе, принимая другие АГП. Только один из этих пациентов прекратил прием рекомендованного препарата в связи с развитием у него НЯ – сухого кашля. При сопоставлении этих данных с результатами теста Мориски-Грина было выявлено, что из 4 пациентов, отказавшихся от приема фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, уже к визиту 3, двое были абсолютно привержены к лечению, а двое других – не привержены. К визиту завершения исследования от приема изучаемого препарата отказались 3 пациента из группы приверженных к лечению, 3 – из

группы не приверженных к терапии (2 выбыли из исследования) и 1 больной (у которого развилось НЯ в виде сухого кашля) – относительно не привержен рекомендованному лечению.

Анализ безопасности терапии

При лечении рекомендованным комбинированным препаратом отмечено редкое возникновение побочных эффектов. Всего было зарегистрировано 2 НЯ (3,9%), которые были выявлены на визитах 2 и 3. Описываемые НЯ развились у двух пациенток, принимавших фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина в дозе 10мг/5мг, и проявлялись в виде сухого кашля различной интенсивности. Вероятнее всего, это связано с эффектами иАПФ рамиприла в составе комбинированного препарата. В одном случае развития НЯ (выраженный сухой кашель) пациентка отказалась от приема изучаемого препарата, в другом (при НЯ слабой выраженности) – продолжила лечение рекомендованным препаратом.

Обсуждение

Проблема лечения пациентов с АГ и сочетанной патологией остается одной из наиболее актуальных в связи с тем, что АГП с доказанной эффективностью и благоприятным влиянием на прогноз могут провоцировать появление НЯ со стороны пораженных патологическим процессом органов и систем.

Результаты наблюдательной программы ГРАНАТ-2 продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированного препарата, назначаемого пациентам с АГ и ХОБЛ в рамках рутинной клинической практики в соответствии с официальной инструкцией к препарату: целевой уровень АД был достигнут у 100% больных, принимавших данный препарат и завершивших участие в исследовании. Очевидно, что значительную часть успеха терапии обеспечил выбор лекарственного препарата – фиксированной рациональной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес).

Главными задачами при лечении пациентов с АГ является улучшение прогноза заболевания и жизни, а также повышение качества жизни. Результаты исследования НОРЕ было доказано благоприятное прогностическое влияние рамиприла – значимое снижение количества различных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [7]. Однако в рамках подисследования НОРЕ по оценке офисного и среднесуточного АД при лечении рамиприлом был выявлен лишь умеренный антигипертензивный эффект препарата [8]. Поэтому введение рамиприла в состав комбинированного препарата (для использования протективных свойств данного иАПФ и усиления влияния на АД) было очевидным и логичным.

Комбинация иАПФ и АК признана одной из наиболее оптимальных – помимо антигипертензивного эффекта, она обладает органопротективными свойствами при метаболической нейтральности препарата. Преимуществами фиксированной комбинации являются простой и удобный режим приема препарата, упрощение рецептурной прописи, высокая приверженность пациентов лечению, снижение риска использования нерациональных комбинаций, уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме [9].

Однако у пациентов с ХОБЛ иАПФ могут вызывать побочные эффекты со стороны бронхиального дерева. Результаты выполненного исследования в некоторой степени подтвердили данные опасения: оба зарегистрированных в наблюдательной программе НЯ, вероятнее всего, были вызваны иАПФ в составе комбинированного препарата. Однако частота НЯ (сухого кашля) была мала, и составила всего 3,9% случаев, что соответствует результатам некоторых наблюдательных исследований, подчеркивающий наиболее низкий риск возникновения сухого кашля при приеме именно рамиприла [4]. Кроме того, по данным литературы кашель при лечении иАПФ чаще возникает у женщин, в то время как ХОБЛ в 2 раза чаще встречается у мужчин, что подтверждают и результаты программы ГРАНАТ-2: оба НЯ развились у женщин, хотя мужчин-участников программы было почти в 4 раза больше, чем женщин. Возможно, женский пол при ХОБЛ является основанием для выбора в качестве АГП не иАПФ, а АГП другого класса. Также необходимо подчеркнуть, что ни в одном из случаев с зарегистрированными НЯ не произошло выбывания пациента из программы: обе пациентки остались под наблюдением, одна из них перешла на прием других АГП, вторая продолжила прием изучаемого препарата. Таким образом, переносимость лекарственной терапии, безусловно, является значимым, но не ведущим фактором, влияющим на приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

Результаты исследования ГРАНАТ-2 выявили тенденцию положительного влияния фактора регулярно-го наблюдения пациентов у врачей на приверженность к выполнению врачебных рекомендаций ($p=0,057$), что согласуется с данными других исследований [10-12]. По-видимому, достичь уровня статистической значимости не позволила мощность проведенного исследования.

Быстрое достижение результатов проводимой терапии, вероятно, повышает веру пациентов в эффективность рекомендованного лечения и приверженность к нему. По данным теста Мориски-Грина полная приверженность к терапии у участников наблюдательной программы существенно возросла: с 21,1% в начале исследования до 65,1% в конце. Возможно, этому способствовало регулярное посещение лечащего врача, а

также быстрое достижение антигипертензивного эффекта при приеме рекомендованного препарата (уже к первому визиту более половины больных достигли целевого уровня АД), что повышает приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

Необходимо подчеркнуть, что анализ данных выполненного наблюдательного исследования и результатов теста Мориски-Грина, определяющих общую приверженность пациентов к лечению, выявил их некоторое несоответствие. Из 52 потенциально приверженных к выполнению врачебных рекомендаций пациентов фактически приверженными оказались только 45 человек (86,5%). Три пациента, продемонстрировавших абсолютную приверженность по результатам теста МГ, фактически оказались не привержены к лечению рекомендованным препаратом без явных объективных причин. Выявленные расхождения согласуются с данными других исследований, в том числе, наблюдательных, выполненных в рамках регистров, и указывают на относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности 4-х вопросной версии теста МГ, а также еще раз подтверждают необходимость применения нескольких методов для диагностики приверженности в связи с отсутствием метода «золотого стандарта» для этой цели [13-15].

Таким образом, результаты наблюдательной программы ГРАНАТ-2 продемонстрировали явное положительное влияние ряда факторов на приверженность к рекомендованному лечению. Выбранная фиксированная рациональная антигипертензивная комбинация обладала высокой эффективностью и хорошей переносимостью, отличалась удобством приема и воз-

можностью индивидуального подбора дозы. Лечащие врачи убедили пациентов регулярно посещать лечебно-профилактические учреждения и принимать рекомендованный препарат, проводили необходимую титрацию доз под контролем клинических параметров. Это обеспечило достижение целевого уровня АД у всех больных, завершивших участие в программе. Помимо этого, более 85% больных оказались фактически привержены назначенному лечению, в том числе – к соблюдению приема рекомендованных доз препарата, регулярно посещали лечащих врачей.

Заключение

Регулярное посещение пациентом лечащего врача и быстрое достижение выраженного антигипертензивного эффекта при хорошей переносимости нового комбинированного препарата рамиприла и амлодипина (Эгипрес) способствуют повышению приверженности больных к назначенному лечению. Нежелательные явления лекарственной терапии являются весомыми, но не ведущими факторами, оказывающими отрицательное влияние на приверженность больных к рекомендованному медикаментозному лечению.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа ГРАНАТ-2 была проведена при содействии компании ЭГИС, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Disclosures. The GRANAT-2 observation program was performed with the help of the EGIS company, which however did not affect the opinion of the authors, on the results and conclusions of this study.

References / Литература

1. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Information Bulletin of the WHO, N315, January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>. Checked by March 15, 2017
2. Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):9-16. (In Russ.) [Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2009;5(4):9-16].
3. Yakhontov D.A., Balabanova N.F. Effects of calcium antagonists of the third generation in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(3):339-44. (In Russ.) [Яхонтов Д.А., Балабанова Н.Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(3):339-44].
4. Kaplan N.M. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11.100 patients. *The Clinical Alliance Real-World Efficacy (CARE) Investigators. Clin Ther.* 1996;18(4):658-70.
5. Lukina Yu.V., Ginzburg, M. L., Smirnov V. P., et al. Adherence to treatment preceding hospitalization in patients with acute coronary syndrome. *Klinitsist*. 2012;6(2):41-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012;6(2):41-9].
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2014;23(1):3-16.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
8. Svensson P, Faire U., Sleight P. et al. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures. *A HOPE Substudy. Hypertension*. 2001;38:28-32
9. Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Combination therapy of hypertension – a reliable way to target achieve. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(6):859-64. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии – надежный путь достижения цели. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(6):859-64].
10. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9(2):133-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и соавт. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2):133-7].
11. Chapman R.H., Pettrilla A.A., Benner J.S., et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging*. 2008; 25(10):885-92.
12. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V. et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и соавт. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):430-4].
13. Pineiro F., Gil V., Donis M., Orozco D. et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria*. 1997;19(7):372-4.
14. Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12(1):63-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):63-5].
15. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5): 348-54

About the Authors:

Sergey Y. Martsevich - MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

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

Victoria P. Voronina - MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Nadezhda A. Dmitrieva - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Alla V. Zakharova - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Lerman - MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Alla A. Garganeyeva - MD, PhD, Professor, Head of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

Tatiana A. Gomova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Medical faculty of Tula State University

Sergei I. Drozdetsky - MD, PhD, Professor, Chair of Faculty and Polyclinic Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Anna I. Chesnikova - MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University

Сведения об авторах:

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

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

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

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., ст.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., ст.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Гарганеева Алла Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского факультета ТулГУ

Дроздецкий Сергей Ильич – д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии НижГМА

Чесникова Анна Ивановна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 РостГМУ

Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике

Зарина Ахсарбековна Мамиева, Алексей Сергеевич Лишута*,
Юрий Никитич Беленков, Елена Витальевна Привалова,
Альфия Оскаровна Юсупова, Рыкова Светлана Михайловна

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

В статье рассматриваются возможности и перспективы применения в клинической практике такого метода лечения, как усиленная наружная контрпульсация (УНКП), уже давно зарекомендовавшего себя во всем мире. Рассматриваются исторические предпосылки, а также этапы разработки данного метода для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Детально разбирается механизм действия УНКП и основные гемодинамические, нейрогуморальные и тканевые эффекты, лежащие в основе применения данного вида лечения. Отдельно рассматривается влияние УНКП на эндотелиальную функцию и коронарный резерв, нарушение которых имеет место при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний. Среди наиболее изученных показаний для применения УНКП является лечение пациентов с ИБС, в том числе, осложненной ХСН. В статье представлена доказательная база лечения больных этими нарушениями с использованием УНКП. Также представлены перспективные направления применения этого метода лечения в других направлениях медицины.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, эндотелиальная функция, коронарный резерв, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Мамиева З.А., Лишута А.С., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Рыкова С.М. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):238-247. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247>

Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice

Zarina A. Mamieva, Alexey S. Lishuta*, Yuriy N. Belenkov, Elena V. Privalova, Alfia O. Yusupova, Svetlana M. Rykova
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

Possibilities and prospects for the clinical use of enhanced external counterpulsation (EECP), which has long established itself throughout the world, are discussed in the article. Historical background, as well as the development stages of EECP for the treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) are considered. The mechanism of action of the EECP and the main hemodynamic, neurohumoral and tissue effects that justify its use are presented. The effect of EECP on endothelial function and coronary reserve, disorders of which occurs in the majority of cardiovascular diseases, is considered separately. Treatment of patients with CHD, including complicated by CHF, are the most studied indications for EECP using in medical practice. The evidence base for treatment of patients with these disorders by EECP is presented in the article. Prospects for the EECP application in other areas of medicine are also presented.

Keywords: enhanced external counterpulsation, endothelial function, coronary reserve, ischemic heart disease, chronic heart failure.

For citation: Mamieva Z.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Yusupova A.O., Rykova S.M. Possibilities of Enhanced External Counterpulsation Using in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):238-247. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexeylish@gmail.com

Received / Поступила: 24.03.2017

Accepted / Принята в печать: 28.03.2017

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность по-прежнему сохраняют лидирующие позиции среди причин инвалидизации и смертности населения во всем мире. Несмотря на значительные достижения последних лет в диагностике и терапии данных состояний, у определенной доли пациентов фар-

макотерапия оказывается недостаточно эффективной, а использование эндоваскулярных и хирургических методов лечения не представляется возможным из-за особенностей анатомии коронарного русла, предшествующей реваскуляризации или наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. В этой ситуации возможно использование современных методов тера-

пептического неангиогенеза, одним из которых является усиленная наружная контрпульсация (УНКП).

История вопроса

В 1953 г. братья Kantrowitz выдвинули предположение о том, что коронарный кровоток может быть увеличен на 20-40% путем увеличения диастолического давления в аорте [1]. Сам же термин «контрпульсация» впервые применил Soroff и соавт. для описания эффекта быстрого ретроградного перемещения крови в аорте [2]. Эффекта контрпульсации впервые пытались добиться в начале 1960-х годов W.C. Birtwell и соавт. В исследовании производился забор крови у животных через бедренные артерии во время систолы и введение ее обратно во время диастолы с целью повышения диастолического давления и улучшения коронарного кровотока [3]. Однако из-за ряда нежелательных эффектов (гемолиз и др.) применение этого метода оказалось невозможным. Данное исследование привело к созданию внутриаортальной баллонной контрпульсации, основанной на той же концепции. Сегодня она успешно применяется для лечения больных с острой сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком. Внутриаортальная баллонная контрпульсация является сложной и инвазивной процедурой, поэтому учеными был разработан новый неинвазивный метод – УНКП. В основах разработки данного метода лежали и работы по вакуумной контрпульсации, проводившейся для подготовки и реабилитации космонавтов после длительного пребывания в условиях невесомости. Основной их целью было противодействие таким факторам, как астензация, нарушение сосудодвигательной функции, перераспределение жидкости, мышечная детренированность, изменение геометрии и эффективности ра-

боты сердца. В 1964 г. было предложено использовать для проведения контрпульсации штаны авиационного костюма, что позволило добиться необходимого гемодинамического эффекта. Однако сдавливание живота и гениталий приводило к выраженному ощущению дискомфорта, а изолированное использование нижней части костюма требовало применения более высокого давления, чтобы вызвать значимые изменения гемодинамики [4]. Первый аппарат наружной контрпульсации стал применяться в 1968 г. В основе работы прибора лежал гидравлический принцип, что не позволяло добиться полноценного гемодинамического эффекта от процедуры. Результатом дальнейших исследований в данном направлении стало появление довольно компактных и удобных в применении приборов с пневматическим принципом работы (рис. 1), обеспечивающих ожидаемый гемодинамический эффект, сопоставимый с эффектом внутриаортальной контрпульсации.

В исследовании Cohen и соавт. при сравнении эффективности наружной контрпульсации с внутриаортальной контрпульсацией у лабораторных животных до и после индукции кардиогенного шока было показано, что УНКП не уступает в эффективности инвазивному методу [4].

Постепенное накопление доказательной базы для УНКП позволить не только существенно увеличить частоту применения данного метода при лечении пациентов с ИБС, в том числе осложненной ХСН, но и наметить новые направления (показания) для его применения.

В январе 1998 г. данные о пациентах, прошедших курс УНКП терапии в различных центрах, были собраны в Международный реестр пациентов УНКП [IEPR] в университете Питтсбурга. Реестр создан с целью оценки частоты применения УНКП, ее безопасности и эффективности в течение 3-летнего периода наблюдения после лечения. В него вошли 5000 пациентов из более чем 100 центров со всего мира.

Принцип работы устройства УНКП

Усиленная наружная контрпульсация является неинвазивным методом лечения пациентов с ИБС, позволяющим улучшить коронарный кровоток путем контрпульсации специальными манжетами на ногах в фазу диастолы сердца, усиливая при этом физиологическое наполнение коронарных сосудов кровью.

Работа устройства УНКП синхронизирована с электрокардиограммой пациента (рис. 2). В фазу диастолы сердца происходит быстрое последовательное нагнетание воздуха в манжеты по направлению от икр к ягодицам с последующей компрессией артериальных сосудов и ретроградным направлением кровотока в противоположную сторону – к коронарным сосудам, в ко-



Figure 1. Evolution of the device for enhanced external counterpulsation

Рисунок 1. Эволюция устройств усиленной наружной контрпульсации

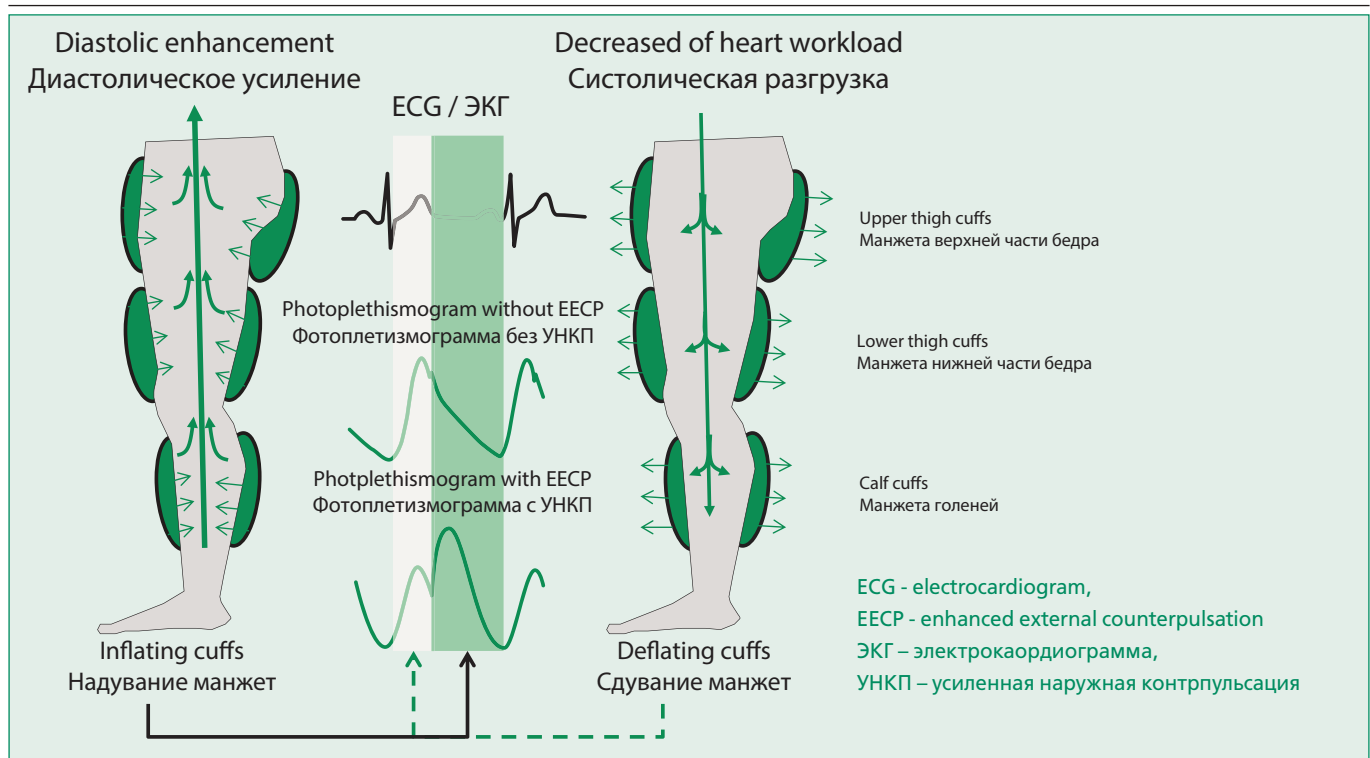


Figure 2. The principle of EECP device
Рисунок 2. Принцип работы устройства УНКП

торых при этом увеличивается перфузионное диастолическое давление и кровоснабжение миокарда. Перед последующей систолой происходит сдувание манжет, и изгнание крови из сердца в частично опустошенные сосуды происходит с меньшим сопротивлением. В отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации УНКП также увеличивает венозный возврат к правым отделам сердца.

Однако применение данного метода не ограничивается только гемодинамическими эффектами, но и связано с улучшением функции эндотелия, эластичности сосудистой стенки, процессами неогенеза и другими периферическими эффектами (рис. 3).

Влияние на эндотелиальную функцию

Одной из ключевых целей применения УНКП, обуславливающих ее клинические эффекты, является улучшение эндотелиальной функции, нарушению которой отводится ключевая роль в иницировании заболеваний в рамках сердечно-сосудистого континуума. Известно, что эндотелий оказывает влияние на сосудистый тонус, рост гладкомышечных клеток, процессы тромбообразования, фибринолиза и многие другие. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простациклин I_2 , монооксид азота (NO), натрий-уретический пептид С типа, адреномедулин. К факторам констрикции относятся эндотелин (ET), тром-

боксан A_2 , простагландин $F_{2\alpha}$, эндопероксиды. Оксид азота является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов. Кроме сосудорасширяющего, NO также оказывает антитромбоцитарное, антиромботическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие.

В отсутствие значимого стенозирования сосудов ретроградный кровоток при УНКП вызывает повышение напряжения сдвига (трение, преодолеваемое при скольжении одного слоя жидкости относительно другого) [6]. Повышенное напряжение сдвига является главным стимулом для выделения эндотелием NO и для расширения сосудов [7,8]. Длительное воздействие низкого напряжения сдвига стимулирует образование эндотелина, а длительное воздействие повышенного напряжения сдвига уменьшает его уровень [9]. Показано, что у пациентов с ИБС через мес после окончания курса УНКП обнаружено значительное повышение уровня NO в плазме крови [10]. Также после курса УНКП наблюдалось значимое увеличение уровня NO в плазме крови у пациентов с ИБС, у которых исходные значения уровня NO были гораздо меньше, чем в контрольной группе. При этом, к концу лечения средний уровень NO у пациентов поднялся до такового у представителей контрольной группы [11]. Кроме того, при проведении курса УНКП наблюдалось значимое уменьшение уровня ET-1 в плазме крови у пациентов с ИБС. Эти изменения были пропорциональны продолжительности лечения, и сохранялись не менее мес после окончания лечения [11].

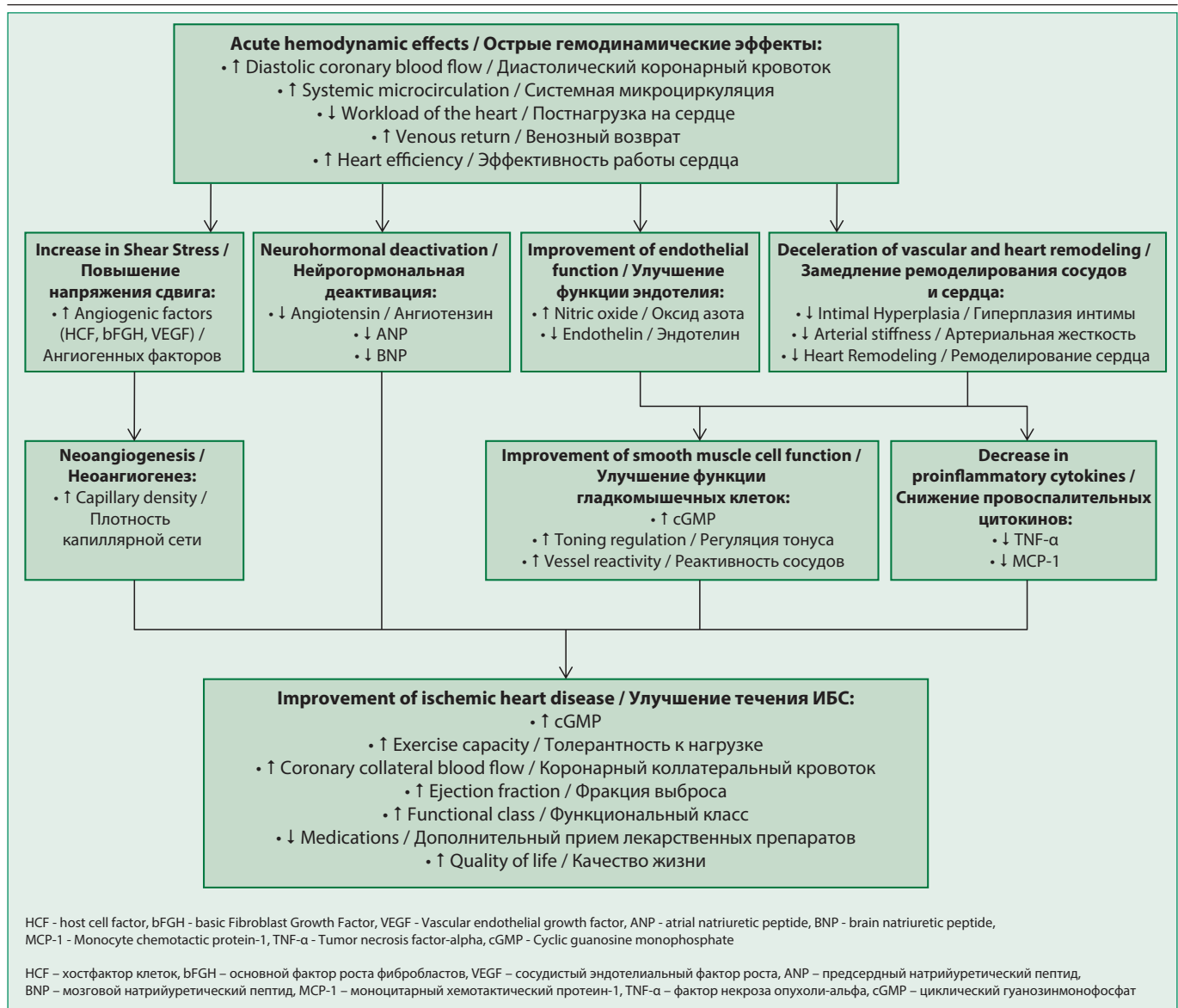


Figure 3. The mechanism of action of enhanced external counterpulsation (adapted from [5])
Рисунок 3. Механизм действия усиленной наружной контрпульсации (адаптировано из [5])

Подобные изменения плазменных уровней нитратов/нитритов (NOx) и ET-1 выявлены Akhtar M. и соавт. при лечении УНКП (36 часовых процедур) пациентов со стабильной ИБС [12]. Выявлено увеличение NOx в плазме на $62 \pm 17\%$ по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) и снижение на $36 \pm 8\%$ ET-1 ($p < 0,0001$). Через 3 мес после завершения курса УНКП плазменный уровень NOx оставался на $12 \pm 11\%$ выше ($p = 0,002$), а ET-1 – на $11 \pm 10\%$ ниже исходного уровня ($p = 0,0068$).

Beck D.T. с соавт. продемонстрировали значимое улучшение поток-зависимой вазодилатации у пациентов с ишемической дисфункцией левого желудочка и стабильной стенокардией (+50% и +74%, соответственно) после курса УНКП (35 часовых процедур) [13]. Это сопровождалось и значимым повышением уровней нитрата/нитрита в плазме (+55% и +28%), простаглицлина

(+50% и +70%), а также пиковым потреблением кислорода (Vo_2 +36% и +21%) в обеих группах.

Xiong Y. и соавт. изучали возможность протективного влияния УНКП на апоптоз эндотелиальных клеток путем модификации экспрессии генов, связанных с апоптозом [14].

Положительное влияние УНКП на эндотелиальную функцию сказывается и на торможении воспалительных процессов в сосудистой стенке при атеросклеротическом их поражении [15]. Авторы выявили значимое увеличение ($p < 0,001$) пиковой скорости диастолического коронарного кровотока и коронарного резерва у пациентов с замедлением кровотока в коронарном русле (после 36 часовых процедур УНКП), причем данный эффект сохранялся в течение 6-месячного наблюдения. Также отмечено значимое снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка и поток-зависимой

мой вазодилатации у пациентов основной группы ($p < 0,001$). В контрольной группе (без УНКП) подобных изменений выявлено не было.

Имеются данные о том, что УНКП может уменьшить уровень ангиотензина II плазмы крови у пациентов с ИБС [16]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможности улучшения функции эндотелия и положительных нейрогормональных сдвигов на фоне применения УНКП.

Влияние на коронарный резерв

В результате открытия ранее существовавших коллатералей или формирования новых капиллярных сетей при УНКП происходит увеличение объемной скорости перфузии миокарда. При этом увеличение напряжения сдвига считается одним из главных стимулов для формирования коллатералей [17] и ангиогенеза [18]. Повышенное напряжение сдвига ведет к стимуляции продукции сосудистым эндотелием факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста [19,20], провоцируя почкование эндотелиальных клеток и способствуя развитию коллатерального коронарного русла [11]. Исследования Barsness G.W. показали значимое увеличение уровня VEGF у пациентов с рефрактерной стенокардией, у которых был отмечен хороший клинический эффект УНКП (уменьшение числа приступов стенокардии на 50%), при отсутствии значимой динамики уровня VEGF у пациентов, не отметивших эффекта от УНКП [11]. Кроме того, у 11 пациентов со стабильной стенокардией после курса УНКП отмечалось увеличение уровней VEGF, фактора роста гепатоцитов (HGF) [21]. Связь между вазодилатацией и ангиогенезом подтверждается рядом исследований [22, 23]. Так, например, VEGF может стимулировать NO-зависимую вазодилатацию [24]. С другой стороны, выработка NO эндотелием важна для стимулирующего влияния VEGF на рост и структурную организацию эндотелиальных клеток. Следовательно, эндотелиальная дисфункция может ограничивать ангиогенез, в то время как вмешательство, которое улучшает эндотелиальную функцию, может способствовать ангиогенезу.

Увеличение перфузии миокарда и коронарного резерва на фоне УНКП подтверждено различными методами визуализации. Luo C. и соавт. изучали влияние УНКП на функциональный резерв у пациентов с ангиографически подтвержденным замедлением коронарного кровотока (Coronary Slow Flow Phenomenon, коронарный синдром Y) [25]. Исследование проводилось с использованием трансторакальной доплер-эхокардиографии с внутривенной инфузией аденозина. Наряду со значимым улучшением функционального класса стенокардии после лечения УНКП ($с\ 2,94 \pm 0,73$ до $1,83 \pm 0,86$; $p < 0,001$) отмечено увеличение диасто-

лической пиковой скорости кровотока как в покое ($с\ 20,23 \pm 4,47$ до $24,12 \pm 4,40$; $p = 0,007$) так и в пробе с гиперемией ($с\ 40,82 \pm 15,57$ до $57,93 \pm 14,88$; $p < 0,001$), а также коронарного функционального резерва ($с\ 1,96 \pm 0,41$ до $2,42 \pm 0,52$; $p < 0,001$). В контрольной группе пациентов, получавших только фармакотерапию, значимых изменений со стороны изучаемых показателей не выявлено.

Buschmann E.E. и соавт. показали значимое улучшение коллатерального коронарного кровотока у пациентов со стабильной ИБС после лечения УНКП (35 часовых процедур). При помощи коронарной ангиографии продемонстрировано увеличение индекса коллатерального давления дистального русла ($с\ 0,08 \pm 0,01$ до $0,15 \pm 0,02$; $p < 0,001$) и фракционного резерва коронарного кровотока ($с\ 0,68 \pm 0,03$ до $0,79 \pm 0,03$; $p = 0,001$) [26]. В контрольной группе, в которой изучалось естественное изменение коллатерального кровотока, подобных изменений отмечено не было.

Способность УНКП улучшать перфузию миокарда и коронарный резерв у пациентов со стабильной ИБС подтверждено и при помощи позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [27]. Пациентам со стабильной стенокардией исходно и после курса УНКП (35 часовых процедур) проведены тредмил-тест, ПЭТ с ^{13}N -аммиаком (в покое и в пробе с дипиридамолом), оценка уровней NO и нейрогуморальных факторов (ANP, BNP). Отмечены значимое увеличение перфузии миокарда в ишемизированных областях как в покое ($с\ 0,71 \pm 0,26$ до $0,86 \pm 0,31$ млхмин $(-1) \times г(-1)$; $p < 0,05$), так и в пробе с дипиридамолом ($с\ 1,26 \pm 0,65$ до $1,84 \pm 0,94$ млхмин $(-1) \times г(-1)$; $p < 0,02$), а также коронарного резерва ($с\ 1,75 \pm 0,24$ до $2,08 \pm 0,28$; $p < 0,04$). Наряду с этим заметно увеличилось время до появления депрессии ST ($p < 0,01$) и повышение уровня NO ($p < 0,02$) при снижении концентраций нейрогуморальных факторов.

Усиленная наружная контрпульсация в лечении ишемической болезни сердца

Описанное влияние УНКП на функцию эндотелия и коронарный резерв обосновывают возможность ее применения при лечении пациентов с ИБС наряду с фармакотерапией, инвазивными методами реваскуляризации и кардиореабилитацией.

Использование УНКП для лечения пациентов со стенокардией было предложено в 1973 г. Banas и соавт. [28]. В исследовании участвовал 21 пациент, большинство из которых были со стенокардией III и IV ФК (по классификации Канадского общества кардиологов). Наружная контрпульсация проводилась в течение 1 часа 5 дней в нед. В 85,7% случаев выявлен значительный прирост диастолического давления в аорте ($с\ 75,3 \pm 1,8$ до $123,3 \pm 2,7$ мм рт. ст.), у 94,4% пациентов приступы стенокардии отсутствовали. Спустя 1 мес 55,6% боль-

ных относились к I функциональному классу стенокардии, остальные 44,4% – ко II ФК. При выполнении контрольной ангиографии выявили увеличение коллатеральной васкуляризации в 45,5% случаев.

Одним из самых крупных исследований, посвященных УНКП, стало завершившееся в 1999 г. многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование MUST-EECP, проводимое в семи медицинских центрах в течение двух лет. Целью данного исследования стала оценка эффективности и безопасности использования УНКП у амбулаторных пациентов со стабильной стенокардией (n=139). Показано увеличение толерантности к нагрузке, увеличение времени до возникновения депрессии сегмента ST при проведении тредмил-теста, снижение количества эпизодов стенокардии и доз принимаемых нитратов [29]. Кроме того, подисследование MUST-EECP показало значительное улучшение параметров качества жизни пациентов, которое сохранялось в течение последующих 12 мес [30].

В исследовании Lawson W. и соавт. оценивались безопасность и эффективность УНКП при лечении больных с тяжелым поражением ствола левой коронарной артерии (СЛКА). Усиленная наружная контрпульсация оказалась одинаково эффективна для уменьшения тяжести стенокардии как у пациентов с поражением СЛКА, так и без него. После курса УНКП у 74% больных без поражения СЛКА, у 75% с поражением СЛКА, корригированным АКШ, и у 65% больных без шунтирования наблюдали уменьшение ФК стенокардии по крайней мере на одну единицу. Однако в отдаленные сроки после лечения УНКП у больных с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА без АКШ отмечалось увеличение смертности [31].

Michaels A. D. и соавт. опубликовали результаты двухлетнего наблюдения после усиленной наружной контрпульсации при стабильной стенокардии (Международный регистр пациентов УНКП [IEPR]) [32]. В исследовании включено 1097 пациентов из Международного регистра (средний возраст $65,8 \pm 10,9$ лет), прошедших курс УНКП при стабильной стенокардии. Авторы оценили долгосрочные результаты лечения УНКП пациентов со стабильной стенокардией. У 73% больных отмечалось снижение ФК стенокардии более чем на 1 к концу лечения, у 50% больных улучшилось качество жизни, причем эти результаты сохранялись в течение последующих 2-х лет наблюдения.

В 2010 г. впервые были опубликованы результаты 7-недельного лечения УНКП пациентки 57 лет с тяжелой стенокардией Принцметала. После завершения курса было отмечено уменьшение количества приступов стенокардии, улучшение качества жизни, а также снижение потребности в дополнительном приеме лекарственных препаратов. В значительной степени сократи-

лось количество госпитализаций (с 81 за два года предшествовавших УНКП, до 2-х в течение последующих двух лет после УНКП) [33].

Интересными явились результаты исследования Bagger J.P. и соавт., в котором по данным стресс-ЭхоКГ с добутамином (n=23) оценивалось влияние УНКП на локальную сократимость ЛЖ у пациентов со стабильной стенокардией [34]. После УНКП индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка (рассчитываемого по степени сократимости каждого из 17 сегментов) снизился у 43% пациентов, отмечалась нормализация или уменьшение нарушений локальной сократимости. Отношение диастолического/систолического пиков кривой плетизмограммы увеличилось на 21,7% у пациентов с улучшением индекса нарушения локальной сократимости, и на 71% – у пациентов без такового. Данный эффект был более выражен у пациентов с улучшением локальной сократимости (p=0,01). После процедур УНКП произошло уменьшение ФК стенокардии и увеличение времени переносимости физических нагрузок. В работе Sinvhal R.M. и соавт. было показано, что метод наружной контрпульсации может успешно использоваться и у больных стенокардией, рефрактерной к медикаментозной терапии [35].

Рациональным считается включение УНКП в программу ведения больных ИБС при резистентности к проводимой фармакотерапии, рецидиве стенокардии после реваскуляризации, а также при невозможности выполнения последних (многососудистое поражение, дистальный тип, сопутствующие состояния).

Включение УНКП в государственные программы оказания медицинской помощи должно способствовать увеличению его доступности для больных и улучшению ведения пациентов с ИБС в целом. Наглядным примером для этого являются США, где метод УНКП был включен в Национальный страховой полис CMS (Центров предоставления услуг по программам «Медикэйр» и «Медикейд») для лечения пациентов с ИБС [36]. Проведение УНКП в рамках данной программы показано при неоперабельном состоянии пациентов, высоком риске возникновения операционных или послеоперационных осложнений; особенностях поражения коронарного русла, не позволяющих выполнить подобные процедуры; сопутствующих состояниях, которые создают чрезмерный риск оперативного вмешательства.

В Российской Федерации УНКП также включена в ряд территориальных программ ОМС при лечении пациентов с ИБС. Однако недостаточная осведомленность врачей (в т.ч. кардиологов) и пациентов об этом методе лечения, а также недостаточная оснащенность медицинских учреждений необходимым оборудованием пока не оказывает существенного влияния на изменение основных принципов оказания медицинской помощи данной группе пациентов.

Если применение УНКП при ведении пациентов со стабильными формами ИБС достаточно отработано и имеет большую доказательную базу, то лечение пациентов с острыми формами ИБС требует дальнейшего изучения. Несмотря на положительные результаты в ряде работ [37,38], вопрос включения УНКП в программу лечения пациентов с острым инфарктом миокарда остается открытым.

Усиленная наружная контрпульсация при сердечной недостаточности

Исходя из описанного выше механизма действия УНКП, ее применение возможно также при нарушении сократительной функции левого желудочка, особенно ишемической этиологии.

Использование УНКП уменьшает симптомы стенокардии и уменьшает стресс-индуцированные дефекты перфузии у больных с ИБС. Однако, увеличение венозного возврата при проведении УНКП у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) может спровоцировать ее декомпенсацию с развитием отека легких, что ограничивает применение данного метода у этой категории больных. Strobeck J.E. и соавт. изучали безопасность и эффективность УНКП у больных со стенокардией и тяжелой ХСН (фракция выброса ЛЖ < 35 %) [39]. По результатам лечения 466 больных, включенных в Международный Регистр (IEPR), УНКП оказалась безопасным и эффективным методом лечения стенокардии у больных с тяжелой ХСН, которые не рассматривались в качестве кандидатов на реваскуляризацию (с помощью операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожного коронарного вмешательства). При этом значимо уменьшился функциональный класс стенокардии, а качество жизни улучшилось приблизительно на 70 % у всех больных, завершивших курс лечения. Эти положительные эффекты наблюдали независимо от выраженности нарушения функции ЛЖ, которая была у больных до курса УНКП. Положительные результаты лечения сохранялись, по крайней мере, в течение 2 лет.

Lawson W.E. и соавт. также использовали данные Международного регистра больных УНКП в целях изучения эффективности и безопасности УНКП для больных с застойной сердечной недостаточностью [40,41]. Данное исследование включало на начальном этапе 1957 больных ИБС (из них 548 с ХСН) и было закончено в 2001 г. Наиболее выраженный эффект был отмечен у больных с ИБС и без признаков ХСН, у пациентов с ИБС и ХСН эффективность УНКП оказалась ниже, при этом значимого уменьшения ФК ХСН выявлено не было.

В другой работе Lawson W.E. с соавт. также обследовали пациентов с рефрактерной стенокардией как с сохраненной функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ > 35 %; n=20), так и с тяжелой сердечной недостаточностью (ФВ

ЛЖ ≤ 35 %; n=5), прошедших 35 часовых процедур УНКП [42]. Оценку функции сердца проводили перед первым и после последнего сеанса УНКП. Тяжесть стенокардии уменьшилась в одинаковой степени у больных в обеих группах. В группе больных с ХСН во время курса УНКП наблюдали увеличение ударного объема и сердечного индекса, уменьшение периферического сосудистого сопротивления по сравнению с другой группой. Результаты исследования дают основание предположить, что УНКП может помочь больным ХСН ишемического генеза в результате увеличения сердечного индекса и, косвенно, в результате снижения периферического сосудистого сопротивления [42].

Большинство данных о безопасности и эффективности УНКП при ХСН получены в небольших исследованиях. Пилотное исследование у стабильных пациентов с ХСН II или III ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ < 35 % показало, что УНКП безопасна для этой категории больных, и не вызывает неожиданных побочных эффектов во время лечения. Многоцентровое исследование, в котором анализировались результаты лечения больных со стабильной сердечной недостаточностью (II и III ФК по NYHA) с ФВ ЛЖ < 35 %, прошедших 35-часовой курс УНКП по одному часу в день в течение 7 нед и наблюдавшихся в течение 6 мес после лечения, показало, что УНКП безопасна и хорошо переносится этими больными. К тому же УНКП ассоциировалась со значимым повышением переносимости физических нагрузок и функционального статуса больных, определяемым по пику поглощения кислорода, продолжительности выполняемой нагрузки, и по качеству жизни, определенному через 1 нед и 6 мес после лечения УНКП [43].

Чтобы проверить гипотезу о положительном влиянии УНКП на функцию ЛЖ, Gorcsan J. и соавт. изучили влияние УНКП у больных ХСН II-III ФК (NYHA) с ФВ ЛЖ < 35 % [44]. Максимальную силу, заданную преднагрузкой (РАМР), оценивали как относительно независимую от преднагрузки работу ЛЖ до и после лечения УНКП. Отношение давление-объем также оценивали с помощью автоматической фотоплетизмографии. Показатель РАМР вычисляли при помощи следующего уравнения: $РАМР = (\text{давление} \times \text{поток}) / (\text{конечно-диастолическая площадь})$.

УНКП ассоциировалась со значимым улучшением функции ЛЖ, определяемой по увеличению как РАМР, так и ФВ ЛЖ, а также со значительным снижением частоты сердечного ритма. Более того, достигнутые результаты сохранялись в течение 6 мес после завершения курса УНКП. Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о том, что УНКП улучшает функцию ЛЖ у больных, страдающих сердечной недостаточностью, и может быть полезным дополнением к медикаментозному лечению.

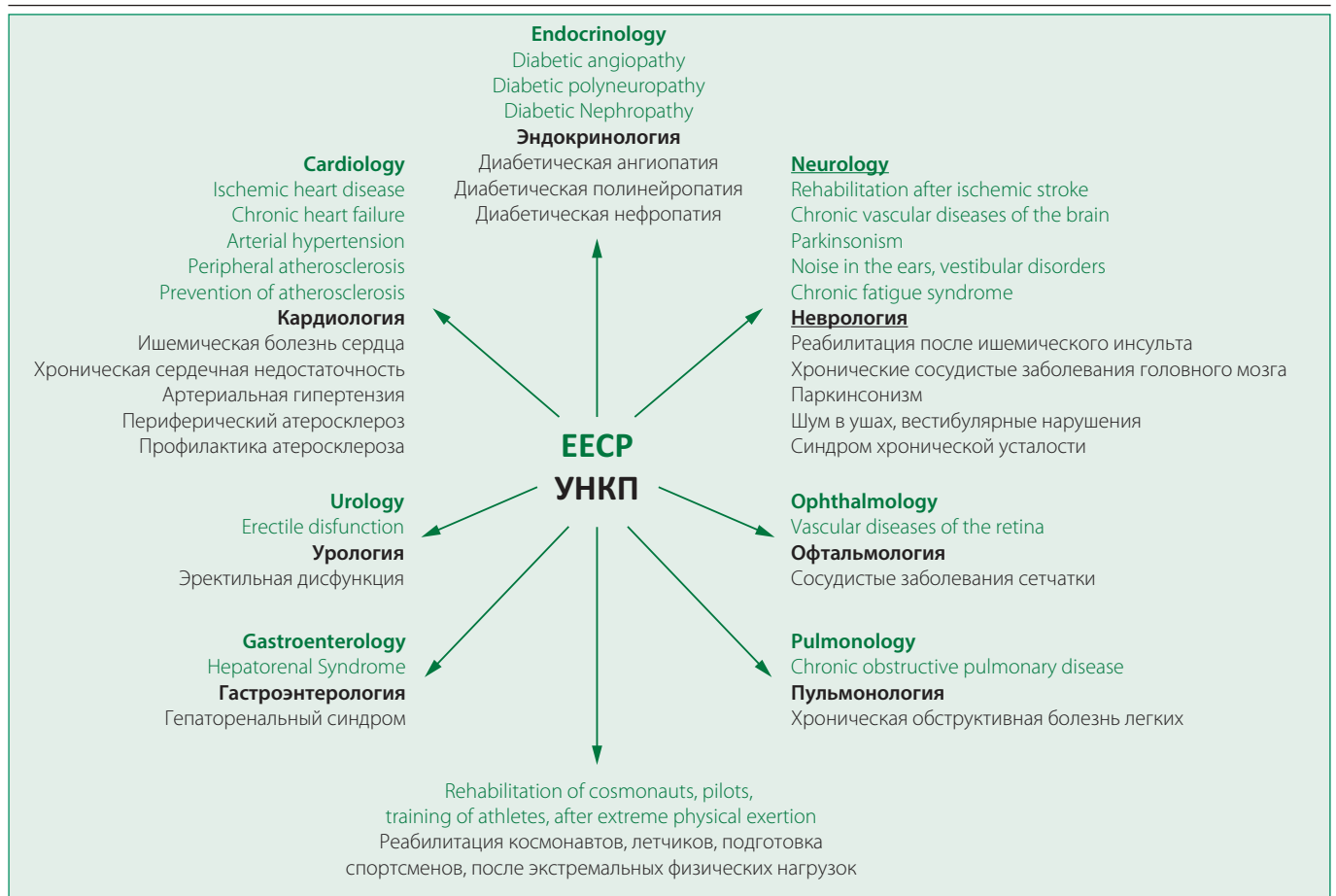


Figure 4. The use of EECP in clinical practice: real and possible directions

Рисунок 4. Применение УНКП в клинической практике: реальные и потенциальные направления

Melin M и соавт. изучали влияние УНКП на экспрессию генов скелетных мышц и толерантность к нагрузке у пациентов с ХСН III-IV ФК (NYHA). После курса УНКП (35 часовых процедур) помимо повышения толерантности к нагрузке на 15% (соответствует уровню, достигнутому после аэробных тренировок у аналогичных пациентов) выявлена повышенная экспрессия генов FGF-2 (основной фактор роста фибробластов) и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1), которая была несколько менее выраженной, чем у пациентов после физических упражнений [45].

Rampengan S.H. и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности УНКП в лечении пациентов с ХСН (n=99) показали существенное уменьшение количества пациентов с низкой толерантностью (<300 м в тесте 6-минутной ходьбы) в группе УНКП (с 68% до 2%; $p<0,01$). В группе псевдо-УНКП количество пациентов с низкой толерантностью даже несколько увеличилось (с 61,2% до 67,3%) [46]. Дистанция, проходимая в тесте 6-минутной ходьбы значительно возросла в группе УНКП (с $256,9 \pm 85,6$ до $449,5 \pm 92,1$ м; $p<0,01$), и осталась практически без динамики в группе псевдо-УНКП (с $252,7 \pm 97,6$ до $243,7 \pm 87$ м; $p=0,18$).

Tacson K.M. и соавт. продемонстрировали значимое увеличение проходимой дистанции (+18,4%; $p<0,0001$) и снижение ФК ХСН (-61%) среди пациентов с ишемической кардиомиопатией (n=99), прошедших курс УНКП [47]. Кроме того эти пациенты имели значительно более низкие показатели повторных госпитализаций в течение 90 дней после выписки по сравнению с прогнозируемыми значениями.

Исследователями из Турции также показано значимое улучшение не только функционального статуса у пациентов с ХСН, получивших лечение УНКП, но и когнитивных функций [48].

Таким образом, обоснованность применения УНКП в кардиологической практике уже имеет достаточно большую доказательную базу. Подтверждением эффективности этого метода является включение УНКП в отечественные, американские и европейские рекомендации по ведению пациентов с ИБС [49-51].

Влияние на жесткость артериальной стенки

Потенциальным направлением применения УНКП является ее влияние на процессы ремоделирования сосудистой стенки, а именно – на ее жесткость, но пока однозначного ответа на этот вопрос не получено.

Так, Dockery F. и соавт. оценивали влияние УНКП на жесткость артериальной стенки [52]. В исследовании принимали участие 22 мужчины и 1 женщина со стабильной стенокардией (средний возраст $63,6 \pm 6,7$ лет). Исходно и после 35 часовых процедур УНКП в течение 7 нед у пациентов измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между лучевой и сонной артерией, индекс аугментации (AIx) при помощи аппланационной тонометрии лучевой и сонной артерий. Большинству пациентов ($n=17$) также проведен тредмил-тест до и после 7 нед УНКП. После курса УНКП, несмотря на значимые улучшения показателей тредмил-теста, снижение систолического и диастолического АД, не наблюдалось значимых изменений параметров ригидности артериальной стенки. У девятнадцати больных, обследованных повторно через 6 мес, показатели артериальной ригидности не отличались от исходных показателей.

В более поздней работе Casey D.P. и соавт. выявили значимое снижение показателей жесткости центральных и периферических сосудов, индекса аугментации у пациентов со стабильной стенокардией после курса УНКП (35 часовых процедур; $n=28$; средний возраст 64 ± 2 лет), чего не наблюдалось в группе псевдо-УНКП ($n=14$; средний возраст 64 ± 3 лет) [53].

Таким образом, оценка влияния УНКП на жесткость артериальной стенки требует дальнейшего изучения.

Экстракардиальные эффекты УНКП

Возникновение ретроградного аортального диастолического кровотока оказывает влияние на перфузию не только миокарда, но и других органов (голов-

ной мозг, почки, органы брюшной полости и малого таза). Перспективным является применение УНКП при реабилитации пациентов после ишемического инсульта [54], сосудистых заболеваний сетчатки [55], пациентов с заболеваниями периферических артерий [56] с целью улучшения эректильной функции [57] и других состояниях (рис. 4) [58].

Заключение

Включение УНКП в программу лечения пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью, является оправданным. Доказательная база уже включает тысячи пациентов с данными заболеваниями, успешно прошедших лечение при помощи УНКП. При этом переносимость лечения и его безопасность отличаются довольно благоприятным профилем [40,56]. Конечно же, УНКП не является панацеей, а должна быть компонентом комплексного подхода при лечении пациентов. Как и любой другой метод лечения, УНКП имеет свои противопоказания, несколько ограничивающие возможности ее применения в клинической практике. Своевременное выявление противопоказаний и адекватное проведение процедур УНКП позволят существенно повысить эффективность и безопасность лечения, а также качество жизни пациентов.

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. Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery*. 1953;34(4):678-87.
2. Soroff H.S., Birtwell W.C., Levine H.S., et al. Effect of counterpulsation upon myocardial oxygen consumption and heart work. *Surg Forum Am Coll of Surg*. 1962;13:174.
3. Birtwell W., Soroff H., Wall M. Assisted circulation: an improved method for counterpulsation. *American Society for Artificial Internal Organs*. 1962;8:35-42.
4. Cohen L.S., Multins C.B., Mitchell J.H. Sequenced external counterpulsation and intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 1973;38:635-66.
5. Soran O. The Role of Enhanced External Counterpulsation Therapy in the Management of Coronary Artery Disease. In: Piscione F., ed. *Angina Pectoris*. Rijeka: InTech; 2011.
6. Kern M.J., Aguirre F.V., Tatineni S., et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:359-68.
7. Vozzi F., Bianchi F., Ahluwalia A., Domenici C. Hydrostatic pressure and shear stress affect endothelin-1 and nitric oxide release by endothelial cells in bioreactors. *Biotechnol J*. 2014;9(1):146-54.
8. Yamazaki Y., Kondo Y., Kamiyama Y. Estimation of shear-stress-induced endothelial nitric oxide production from flow-mediated dilation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:4521-4.
9. Kuchan M.J., Frangos J.A. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol*. 1993;264:H150-6.
10. Shakouri S.K., Razavi Z., Eslamian F., et al. Effect of Enhanced External Counterpulsation and Cardiac Rehabilitation on Quality of Life, Plasma Nitric Oxide, Endothelin 1 and High Sensitive CRP in Patients With Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(2):191-8.
11. Barsness G.W. Enhanced external counterpulsation in unvascularized patients. *Curr Interv Cardiol Rep*. 2001;3:37-43.
12. Akhtar M., Wu G.F., Du Z.M., et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):28-30.
13. Beck D.T., Martin J.S., Casey D.P., et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function and exercise capacity in patients with ischaemic left ventricular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(9):628-36.
14. Xiong Y., Ren Y.F., Xu J., et al. Enhanced external counterpulsation inhibits endothelial apoptosis via modulation of BIRC2 and Apaf-1 genes in porcine hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):161-8.
15. Luo C., Liu D., Wu G. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study. *Cardiology*. 2012;122(4):260-8.
16. Lawson W.E., Hui J.C.K., Lu L., et al. Beneficial effects of EECp on the renin-angiotension system in patients with coronary artery disease (abstr). *Eur Heart J*. 2001;22 Suppl:538.
17. Kersten J.R., Pagel P.S., Chilian W.M., Warltier D.C. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia. *Cardiovasc Res*. 1999;43:44-57.
18. Cai D., Wu R., Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med*. 2000;23:239-47.
19. Resnick N., Collins T., Atkinson W., et al. Platelet derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:4591-5.
20. Jacoby J.A., Taylor W.J., Smith G.P., et al. A new therapeutic approach to acute coronary occlusion. *Am J Cardiol*. 1963;11(2):215-227.
21. Masuda D., Nohara K., Kataoka K., et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2001;104:II445.
22. Hood J.D., Meininger C. J., Ziche M., Granger H.J. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998;274:H1054-H1058.
23. Luo J.Y., Wu G.F., Xiong Y., et al. Enhanced external counterpulsation promotes growth cytokines-mediated myocardial angiogenesis in a porcine model of hypercholesterolemia. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1188-94.
24. Ku D.D., Zieski J.K., Liu S., Brock T.A. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol*. 1993;265:H586-92.
25. Luo C., Liu D., Du Z., et al. Short-term effects of enhanced external counterpulsation on transthoracic coronary flow velocity and reserve in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol*. 2012;154(1):84-5.

26. Buschmann E.E., Utz W., Pagonas N., et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net - 2 Trial). *Eur J Clin Invest.* 2009;39(10): 866-75.
27. Masuda D., Nohara R., Hirai T., et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1451-8.
28. Banas J., Brilla A., Levine H. Evaluation of external counterpulsation for the treatment of angina pectoris. *Am Heart J.* 1973;31:118.
29. Arora R. R., Chou T. M., Jain D., et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833-40.
30. Arora R.R., Chou T.M., Jain D., et al. Effects of enhanced external counterpulsation on health-related quality of life continue 12 months after treatment: a substudy of the multicenter study of enhanced external counterpulsation. *J Investig Med.* 2002;50:25-32.
31. Lawson W.E., Hui J.C., Barsness G.W. Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with left main disease and angina. *Clin Cardiol.* 2004;27(8):459-63.
32. Michaels A.D., Linnemeier G., Soran O. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the 123 International EECP Patient Registry [IEPR]). *The American Journal of Cardiology.* 2004;93(4):461-4.
33. Tarpgaard Jorgensen M., Gerdes C., May O. Prinzmetal's variant angina is effectively treated with enhanced external counterpulsation. *Acta Cardiol.* 2010;65(2):265-7.
34. Bagger J.P., Hall R.J., Koutoulis G., Nihoyannopoulos P. Effect of enhanced external counterpulsation on dobutamine-induced left ventricular wall motion abnormalities in severe chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2004;93(4):465-7.
35. Sinval R.M., Gowda R.M., Khan I.A. Enhanced external counterpulsation for refractory angina pectoris. *Heart.* 2003;89:830-3.
36. Medicare now provides limited EECP (enhanced external counterpulsation) coverage. *Patient Acc.* 1999;22(8):1-3.
37. Zheng Z.S. External counterpulsation in the treatment of 56 cases of acute myocardial infarction. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1986;66(7):398-400. Chinese.
38. Maksimov A.I., Ryabov V.V., Markov V.A. The effect of increased external counterpulsation on hemodynamics and clinical course in acute myocardial infarction. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal.* 2011;26(2):94-9. (In Russ.) [Максимов А.И., Рябов В.В., Марков В.А. Влияние усиленной наружной контрпульсации на гемодинамику и клиническое течение при остром инфаркте миокарда. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2011;26(2): 94-9].
39. Strobeck J.E. Enhanced external counterpulsation in congestive heart failure: possibly the most potent inodilator to date. *Congest Heart Fail.* 2002;8(4):201-3.
40. Lawson W.E., Kennard E.D., Holubkov R., et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure. *Cardiology.* 2001;96:78-84.
41. Lawson W.E., Kennard E.D., Holubkov R., et al. What factors predict congestive heart failure during treatment of angina in patients with enhanced external counterpulsation. *J Card Fail.* 2002;7(suppl 2):48-175.
42. Lawson W.E., Pandey K., Hui J.C.K., et al. Benefit of enhanced external counterpulsation in coronary patients with left ventricular dysfunction: cardiac or peripheral effect? *J Card Fail.* 2002;8:S41-S146.
43. Soran O. A New Treatment Modality in Heart Failure: Enhanced External Counterpulsation (EECP). *Cardiology in Review.* 2004;12(1):15-20.
44. Gorscan J. III, Crawford L., Soran O.Z., et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:901-5.
45. Melin M., Montelius A., Rydén L. Effects of enhanced external counterpulsation on skeletal muscle gene expression in patients with severe heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016 Oct 26.
46. Rampengan S.H., Prihartono J., Siagian M., Immanuel S. The Effect of Enhanced External Counterpulsation Therapy and Improvement of Functional Capacity in Chronic Heart Failure patients: a Randomized Clinical Trial. *Acta Med Indones.* 2015;47(4):275-82.
47. Tecson K.M., Silver M.A., Brune S.D., et al. Impact of Enhanced External Counterpulsation on Heart Failure Rehospitalization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;117(6):901-5.
48. Kozdağ G., İleri P., Gökhe G., et al. Treatment with enhanced external counterpulsation improves cognitive functions in chronic heart failure patients. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(5):418-28.
49. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929-49.
50. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2949-3003.
51. Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika.* 2008;7(6) suppl 4:1-24. (In Russ.) [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2008; 7(6) Приложение 4: 1-24].
52. Dockery F., Rajkumar C., Bulpitt C.J., et al. Enhanced External Counterpulsation (EECP) does not alter arterial stiffness in patients with angina. *Clinical Cardiology.* 2004;27:689-92.
53. Casey D.P., Beck D.T., Nichols W.W., et al. Effects of enhanced external counterpulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2011;107(10):1466-72.
54. Xiong L., Lin W., Han J., et al. A retrospective pilot study of correlation of cerebral augmentation effects of external counterpulsation with functional outcome after acute ischaemic stroke. *BMJ Open.* 2015;5(9):e009233.
55. Werner D., Michalk F., Harazny J., et al. Accelerated reperfusion of poorly perfused retinal areas in central retinal artery occlusion and branch retinal artery occlusion after a short treatment with enhanced external counterpulsation. *Retina.* 2004;24(4):541-7.
56. Thakkar B.V., Hirsch A.T., Satran D., et al. The efficacy and safety of enhanced external counterpulsation in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2010;15(1):15-20.
57. Froschermaier S.E., Werner D., Leike S., et al. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction. *Urol Int.* 1998;61(3):168-71.
58. Raza A., Steinberg K., Tartaglia J., et al. Enhanced External Counterpulsation Therapy: Past, Present, and Future. *Cardiol Rev.* 2017;25(2):59-67.

About the Authors:

Zarina A. Mamieva - 6th Year Student, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey S. Lishuta - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Yuri N. Belenkov - MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Elena V. Privalova - MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alfiya O. Yusupova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Svetlana M. Rykova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Мамиева Зарина Ахсарбековна – студентка 6 курса, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

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

Беленков Юрий Никитич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Привалова Елена Витальевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Юсупова Альфия Оскаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Рыкова Светлана Михайловна - к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике

Виктор Сергеевич Никифоров¹, Юлия Владиславовна Никищенко^{2*}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² Госпиталь для ветеранов войн. Россия, 193079, Санкт-Петербург, Народная ул. 21, к. 2

Speckle tracking эхокардиография – перспективная современная методика для оценки структурно-функциональных изменений миокарда. Оцениваемый с ее помощью показатель глобальной продольной деформации миокарда более чувствителен к ранним изменениям сократимости левого желудочка, чем фракция выброса. Диагностические возможности speckle tracking эхокардиографии нашли отражение в клинических рекомендациях и согласительных документах Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE). Целью данной статьи является изложение основных принципов speckle tracking эхокардиографии и возможностей клинического применения этой новой технологии. Уделено внимание использованию speckle tracking эхокардиографии при сердечной недостаточности, коронарной патологии и инфаркте миокарда, гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии и амилоидозе сердца, клапанных пороках сердца, констриктивном перикардите и эффекте кардиотоксичности при лечении онкопатологии.

Ключевые слова: speckle tracking, эхокардиография, деформация миокарда, дисфункция миокарда, заболевания сердца.

Для цитирования: Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):248-255. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255>

Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice

Viktor S. Nikiforov¹, Iulya V. Nikishchenkova^{2*}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

²Hospital for Veterans of Wars. Narodnaya ul. 21-2, Saint Petersburg, 193079 Russia.

Speckle-tracking echocardiography is promising modern technique for evaluation of structural and functional changes in the myocardium. It evaluates the indicator of global longitudinal myocardial deformation, which is more sensitive than ejection fraction to early changes of left ventricular contractility. The diagnostic capabilities of speckle tracking echocardiography are reflected in clinical recommendations and consensus statements of European Society of Cardiology (ESC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and American Society of Echocardiography (ASE). The aim of this paper is describe basic principles of speckle tracking echocardiography and clinical applications of this new technology. Attention is paid to the use of speckle tracking echocardiography in such heart pathologies as heart failure, coronary heart disease and myocardial infarction, left ventricular hypertrophy in arterial hypertension, hypertrophic cardiomyopathy and amyloidosis of the heart, valvular heart disease, constrictive pericarditis and cancer therapy-induced cardiotoxicity.

Keywords: speckle tracking, echocardiography, myocardial strain, myocardial dysfunction, heart diseases.

For citation: Nikiforov V.S., Nikishchenkova I.V. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):248-255. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): silfish@mail.ru

Received / Поступила: 23.12.2016

Accepted / Принята в печать: 14.03.2017

Введение

Серьезные успехи в развитии сердечно-сосудистой визуализации с помощью ультразвука в последние десятилетия способствовали не только формированию интереса кардиологов к оценке функции миокарда, но и расширению представлений о физиологии сердца. Развитие эхокардиографической аппаратуры в 1990-е годы сделало доступной для практического применения тканевую доплерографию [1]. Дальнейшее совершенствование цифровой обработки ультразвуковых изображений способствовало появлению прин-

ципально новой методики оценки механики миокарда – speckle tracking эхокардиографии (STE), о которой будет идти речь в данной статье.

Многочисленные исследования, посвященные применению новых эхокардиографических методик, послужили основанием европейским и американским экспертам для упоминания методики оценки деформации миокарда с помощью STE в рекомендациях по количественной оценке эхокардиографии у взрослых [2], а также для опубликования отдельных рекомендаций, посвященных новым эхокардиографическим методикам:

«Существующие и новые эхокардиографические методы количественной оценки механики сердца» (ASE/EAE, 2011) и «Описание единого стандарта 2D speckle tracking эхокардиографии» (EACVI/ASE, 2015) [3, 4].

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности (ESC, 2016) подчеркивается тот факт, что в последние годы продемонстрированы воспроизводимость и доступность для клинического применения тканевой доплерографии и эхокардиографической оценки деформации миокарда [5]. Имеются данные о том, что такая общепринятая характеристика функции миокарда, как фракция выброса в ряде случаев может быть недостаточно информативна и не коррелировать с тяжестью клинического состояния, особенно на начальных стадиях сердечной недостаточности [2, 5]. Не случайно для обозначения кардиальной патологии у таких пациентов предложен самостоятельный термин – «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса». Применение современных эхокардиографических методик расширяет диагностические возможности в плане оценки систолической и диастолической функций у этой категории кардиологических больных, а также при целом ряде патологических состояний.

Целью данной статьи является изложение основных принципов speckle tracking эхокардиографии и возможностей клинического применения этой новой технологии.

Эхокардиографическая оценка механики миокарда

В ходе сердечной деятельности происходит последовательное чередование расслабления и сокращения миокардиальных волокон. Происходящие при этом изменения толщины стенки и диаметра полости левого желудочка (ЛЖ) доступны для измерения с помощью стандартной эхокардиографии. В то же время механика миокарда во время кардиоцикла может быть охарактеризована параметрами скорости (скорости движения участков миокарда в разные фазы сердечного цикла), времени (начало, окончание и продолжительность движения участков миокарда в ходе сердечного цикла), а также величины смещения (амплитуды движения миокарда) [3]. Более широкие возможности для их количественного анализа появились с внедрением тканевой доплерографии [6].

Помимо указанных характеристик с помощью тканевой доплерографии можно оценить степень изменения толщины или длины участка миокарда от конечной диастолической до конечной систолической величины в процентах – так называемую деформацию или стрейн (strain) [7]. Ее производной является величина скорости деформации или стрейн рейт (strain rate), отражающая скорость укорочения или утолщения миокардиальных во-

локон во времени [3]. Особенностью анализа деформации с помощью тканевой доплерографии является то, что она позволяет более точно охарактеризовать деформацию миокарда в продольном направлении [3, 8].

Погрешность в оценку деформации миокарда могут вносить особенности методики тканевой доплерографии [1, 3]. Во-первых, это необходимость направления ультразвукового луча параллельно исследуемым структурам, и, как следствие, возможность наилучшей оценки движения волокон миокарда только в продольном направлении. Во-вторых, известно, что движение сердца в грудной клетке имеет сложную траекторию. Это ведет к погрешностям оценки скоростей движения отдельных сегментов миокарда. Кроме того, на точность измерений при тканевой доплерографии влияет то, что движение сердца не позволяет четко фиксировать для измерения конкретный участок миокарда, и в зону интереса неизбежно попадают соседние участки. Проблемы тканевой доплерографии были решены с появлением нового метода оценки деформации и скорости деформации – STE [9].

Методика спекл-трекинг эхокардиографии левого желудочка

В основе методики STE лежит отслеживание траектории движения (tracking) в ходе сердечного цикла акустических маркеров миокарда (speckle) в серошальном двумерном ультразвуковом изображении [10]. Каждый участок ткани миокарда кодируется индивидуальным оттенком серого цвета. При этом формируется уникальный «рисунок акустических пятен» (speckle pattern), характерный для конкретного участка миокарда, который может быть отслежен с помощью специализированного программного обеспечения в течение сердечного цикла [7]. В результате компьютерной обработки траектории движения акустических пятен получают цифровые значения, графики и диаграммы деформации и скорости деформации ЛЖ (глобальная деформация) и его сегментов (региональная деформация) (рис. 1). К преимуществам STE следует отнести то, что наличие акустических маркеров позволяет более точно по сравнению с тканевой доплерографией оценивать механику отдельных участков миокарда [11].

STE не зависит от угла сканирования, что дает возможность оценивать движения миокарда в трех плоскостях (продольной, циркулярной и радиальной) [10]. Известно, что движение миокарда в этих плоскостях определяется архитектурой слоев миокардиальных волокон: во время кардиоцикла субэндокардиальный и субэпикардиальный слои движутся спиралевидно в противоположных направлениях, а средний слой – циркулярно [3]. Такое движение волокон миокарда способствует ротации (rotation) верхушечной и базальной частей ЛЖ (по часовой стрелке движется базальная часть,

против – вершечная) [9]. Выраженность ротации может быть охарактеризована разностью между соответствующими углами сдвига вершечных и базальных сегментов миокарда [12].

Взаимодействие слоев волокон миокарда во время сердечного цикла создает скручивающее движение или скручивание (twist), по сути, формирующее сердечный выброс [3]. Для оценки выраженности скручивания (torsion) у лиц с разными размерами сердца предложено угол поворота делить на длину ЛЖ в продольной плоскости, тем самым учитывать расстояние между вершечкой и основанием ЛЖ [9]. Величина скручивания ЛЖ увеличивается с возрастом [10].

В фазу изоволюмического расслабления происходит обратное сокращению движение волокон миокарда, так называемое раскручивание (untwist), то есть их возвращение в исходное состояние к началу кардиоцикла [9]. Изучение обратного вращательного движения волокон миокарда имеет клиническое значение для оценки диастолической функции ЛЖ [3, 10].

Однако следует отметить и ряд ограничений, присущих двумерной (2D) STE: зависимость от дыхательных движений и артефактов изображения, разная точность отслеживания акустических маркеров в продольном и поперечном направлениях [4, 9]. Лежащее в основе STE отслеживание акустических маркеров миокарда требует оптимальной частоты кадров [4].

До настоящего времени существуют сложности с общепринятыми нормативами показателей деформации и скорости деформации по STE [9]. В исследовании HUNT, включавшем 1266 здоровых лиц, средние значения продольной деформации и скорости деформации, соответственно, составили: -17,4%, -1,05 с⁻¹ у женщин и -15,9%, -1,01 с⁻¹ у мужчин [8].

В связи с тем, что вследствие особенностей специализированного программного обеспечения различных производителей параметры оценки не являются взаимозаменяемыми, в рекомендациях представлен диапазон средних значений [2]. В качестве примерного ориентира в рекомендациях указана величина глобальной продольной деформации -20%, абсолютные значения выше которой свидетельствуют о норме [2]. Установлено, что женщины характеризуются более высокими абсолютными значениями деформации миокарда, с возрастом глобальная деформация уменьшается [8, 10].

Последние разработки в области трехмерной (3D) эхокардиографии позволили применить ее для оценки деформации с помощью STE. Преимуществами 3D STE являются возможность получения объемных изображений, преодоление проблемы зависимости от частоты кадров, ритма сердца, дыхания и помех от движения пациента [10]. Имеются данные о более точном анализе деформации миокарда с помощью 3D STE по

сравнению с 2D STE [13]. Результаты 3D STE хорошо коррелируют с анализом деформации с помощью магнитно-резонансной томографии [14].

Спекл-трекинг эхокардиография в оценке функции правого желудочка и левого предсердия

Оценка функции правого желудочка с помощью традиционной эхокардиографии ограничена вследствие его неправильной геометрической формы [15]. При этом форма правого желудочка не оказывает существенного влияния на точность анализа деформации с помощью STE, что дает дополнительные диагностические возможности у лиц с патологией правого желудочка [15, 16]. Имеются данные о снижении деформации правого желудочка у больных у лиц с легочной гипертензией [16], тромбозом легочной артерии [17].

Предпринимаются попытки применения STE для оценки функции левого предсердия [18, 19], перспективным может быть анализ деформации левого предсердия у лиц с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [20], гипертрофией ЛЖ [19] у пациентов с фибрилляцией предсердий [21]. Однако существуют технические проблемы измерений, связанные с анатомией легочных вен и ушка левого предсердия [11]. Необходимо дополнительное изучение возможности более широкого практического применения оценки деформации левого предсердия.

Применение спекл-трекинг эхокардиографии при гипертрофии левого желудочка

Одним из направлений использования STE в клинической практике является изучение функции миокарда при заболеваниях, сопровождающихся гипертрофией ЛЖ, в частности, при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии [9]. Раскручивание и продольная скорость деформации являются более чувствительными показателями для диагностики дисфункции миокарда на фоне гипертрофии, чем фракция выброса ЛЖ, и их нарушение может предшествовать снижению фракции выброса ЛЖ [11, 22]. Снижение продольной глобальной деформации с помощью STE может быть использовано для отличия патологической гипертрофии ЛЖ от физиологических изменений миокарда у спортсменов [9, 10].

В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по гипертрофической кардиомиопатии подчеркивается, что у пациентов с этой патологией наблюдается ухудшение продольной деформации ЛЖ (рис. 2А и 2В), что позволяет применять данный показатель для постановки диагноза на ранней стадии заболевания [23]. Продольная функция может быть нарушена даже до формирования выраженной ги-

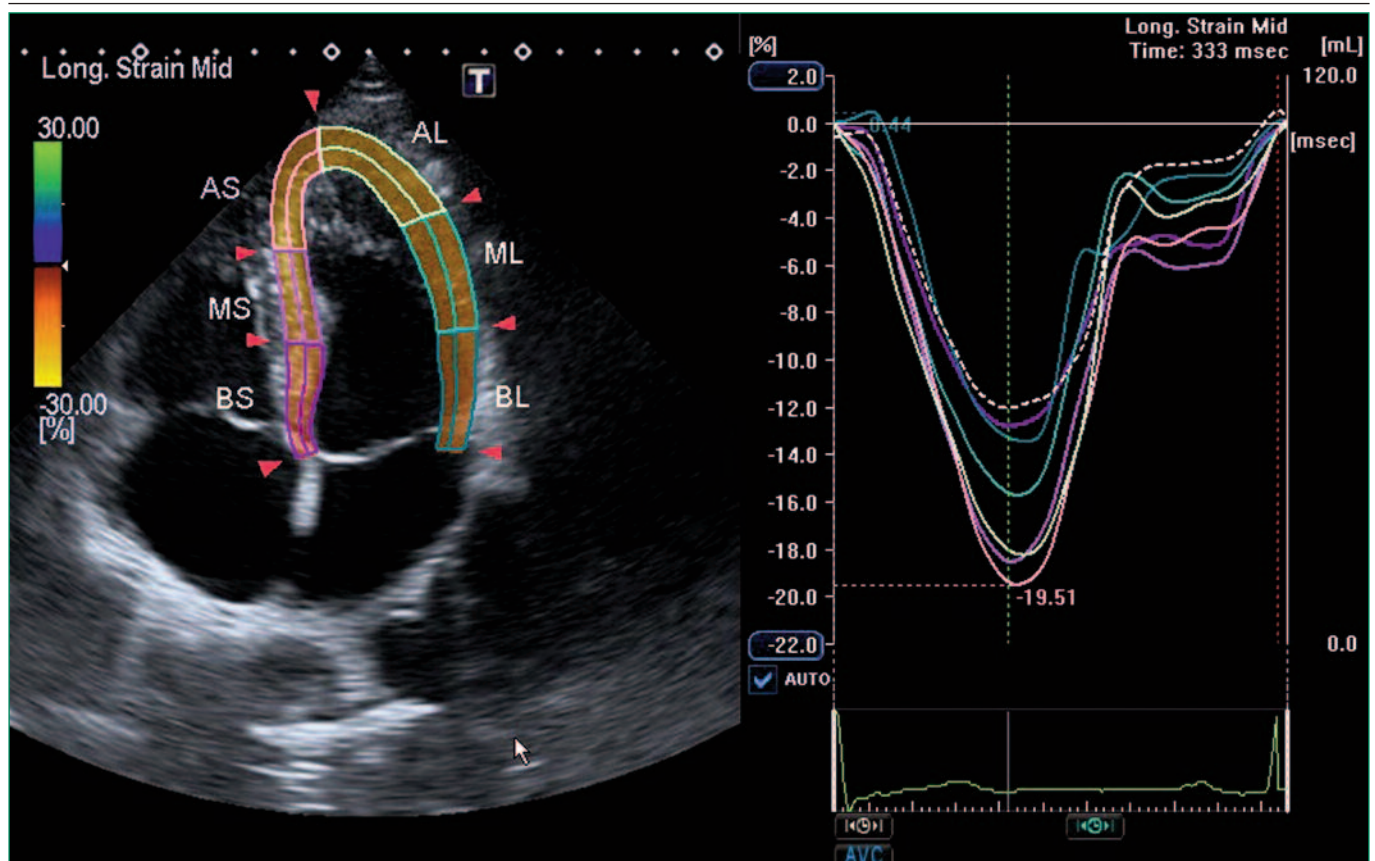


Figure 1. Longitudinal deformation of segments of the left ventricle in the apical four-chamber position of the heart (on the left - a two-dimensional echogram with automatic allocation of segments of the LV, on the right - graphs of longitudinal deformation of the myocardium)

Рисунок 1. Продольная деформации сегментов ЛЖ в верхушечной четырехкамерной позиции сердца (слева – двухмерная эхограмма с автоматическим выделением сегментов ЛЖ, справа – графики продольной деформации миокарда)

AL – apical lateral, ML – middle lateral, BL – basal lateral, AS – apical septal, MS – intermediate septal, BS – basal septal
AL – боковой апикальный, ML – боковой средний, BL – боковой базальный, AS – перегородочный апикальный, MS – перегородочный средний, BS – перегородочный базальный

пертрофии миокарда у родственников с соответствующей генетической мутацией [11].

Анализ скорости деформации и деформации с помощью STE дает дополнительные возможности в диагностике амилоидоза сердца. В отличие от других причин гипертрофии ЛЖ отложение кардиального амилоида способствует выраженному нарушению деформации миокарда во всех исследуемых направлениях – продольном, циркулярном и радиальном [24].

Применение спекл-трекинг эхокардиографии при ишемической болезни сердца

Многочисленные исследования подтверждают важную роль STE в диагностике дисфункции миокарда у больных ишемической болезнью сердца [2, 25]. Это обусловлено возможностью оценки продольной деформации ЛЖ, характеризующей функцию наиболее подверженных ишемии субэндокардиальных волокон миокарда [11, 26]. Показана возможность применения

STE при стресс-эхокардиографии, глобальная систолическая деформация миокарда по данным STE является независимым предиктором значимой коронарной обструкции в покое и в ходе добутаминовой стресс-эхокардиографии [25, 27]. Кроме того, возможна оценка снижения систолической деформации на фоне нагрузочной пробы в ишемизированных сегментах миокарда – региональной деформации [27]. Такой подход обеспечивает дополнительный количественный критерий выявления участков миокарда в бассейне кровоснабжения стенозированных коронарных артерий. В то же время известно, что величина региональной деформации может отличаться при анализе на аппаратуре разных производителей [3]. Следует отметить, что нормативы параметров региональной деформации, оцениваемых с помощью STE, являются предметом продолжающихся научных исследований, и остаются окончательно не решенным [2].

Другая сфера применения STE при ИБС – диагностика инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, когда от-

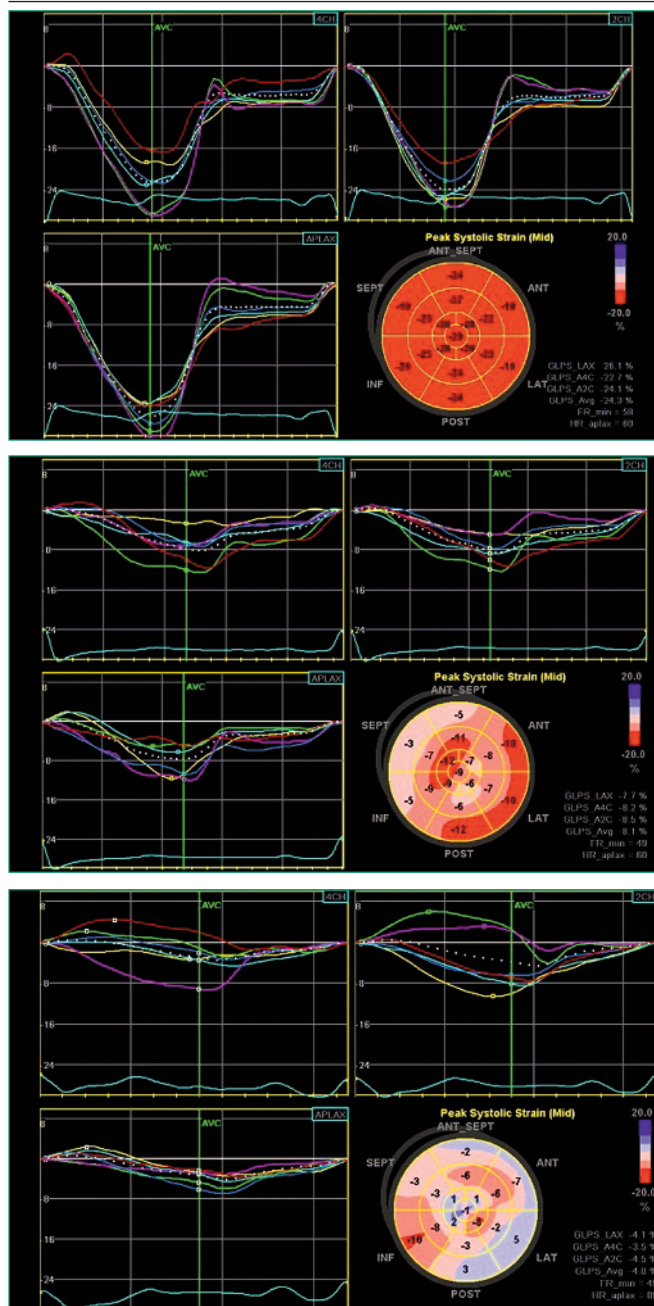


Figure 2. Graphs of longitudinal myocardial deformation in 17 segments of the left ventricle, obtained in the three apical positions of the heart and quantitative values of myocardial deformation, presented in the diagram of segments of the left ventricle as a target

A. Norm. B. Patient with severe left ventricular hypertrophy. C. Patient with heart failure

Segments of the left ventricle: ANT_SEPT - anteroseptal, ANT - anterior, LAT - lateral, POST - posterior, INF - inferior, SEPT - septal

Рисунок 2. Графики продольной деформации миокарда по 17 сегментам ЛЖ, полученные в трех верхушечных позициях сердца, и количественные значения деформации миокарда, представленные на диаграмме сегментов ЛЖ в виде мишени

А. Норма. В. Пациент с выраженной гипертрофией ЛЖ.

С. Пациент с сердечной недостаточностью

Сегменты ЛЖ: ANT_SEPT – передне-септальные, ANT – передние, LAT – боковые, POST – задние, INF – нижние, SEPT – септальные

существование типичных для инфаркта изменений реполяризации на электрокардиограмме ограничивает чувствительность выявления лиц с окклюзией коронарных артерий [11]. Кроме того, у пациентов с острым коронарным синдромом STE позволяет прогнозировать эффект реперфузионной терапии и осложнения [28, 29].

Изучается возможность применения STE для дифференциальной диагностики жизнеспособного миокарда от рубцовой ткани [11]. В качестве потенциальных критериев рассматриваются снижение глобальной продольной деформации [30], сегментарной радиальной деформации [25] и наличие постсистолической деформации [11].

Применение спекл-трекинг эхокардиографии при сердечной недостаточности

Оценка деформации миокарда с помощью STE является чувствительным методом выявления нарушений сократимости миокарда у лиц с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [31]. У больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) отмечается снижение деформации миокарда как в продольном, так и в радиальном и циркулярном направлениях, что может быть обусловлено изменением ориентации волокон на фоне ремоделирования миокарда [32]. Обнаружено, что более выраженное нарушение деформации миокарда наблюдается у пациентов с ХСН III-IV функциональных классов [9] (рис. 2С). STE может быть полезен для стратификации риска больных ХСН [33].

Одним из эффективных способов лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), позволяющая уменьшить электромеханическую неоднородность миокарда желудочков и связанную с ней внутрисердечную диссинхронию [5]. На сегодняшний день существуют многочисленные эхокардиографические методики выявления внутрисердечной диссинхронии у больных ХСН [34]. В то же время результаты многоцентровых исследований не дают основания использовать их в качестве надежного критерия отбора таких пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию [5]. Определенные надежды в плане выявления внутрисердечной диссинхронии связывают с применением STE. В исследовании STAR было установлено, что асинхронность показателей радиальной и циркулярной деформации позволяет прогнозировать успешность сердечной ресинхронизирующей терапии [35]. Позднее эти результаты были подтверждены исследованиями MUSIC и MADIT-CRT [36, 37]. При этом увеличение уровня глобальной продольной деформации после СРТ ассоциировалось со снижением смертности пациентов [37]. Данные исследований свидетельствуют о том, что оценка диссинхронии миокарда с помощью STE является более на-

дежной и воспроизводимой, чем традиционные эхокардиографические подходы [38, 39].

Дополнительная информация по функции ЛЖ может быть получена с помощью STE у больных с терминальной ХСН при трансплантации сердца. Показано, что ухудшение глобальной радиальной деформации, радиальной и циркулярной скоростей деформации миокарда может служить ранним неинвазивным маркером отторжения трансплантата [40].

Применение спекл-трекинг эхокардиографии при заболеваниях перикарда и рестриктивной кардиомиопатии

Одним из перспективных направлений практического применения STE является дифференциальная диагностика рестриктивной кардиомиопатии и констриктивного перикардита [41].

До недавнего времени большие надежды возлагались на тканевую доплерографию. В качестве маркера рестрикции используется снижение ранней диастолической скорости движения миокарда в продольном направлении, в то время как при констриктивном перикардите эта скорость остается сохраненной [41]. При этом тканевая доплерография не позволяет адекватно оценивать функцию циркулярных и радиальных слоев миокарда [6].

В исследованиях с применением STE показано, что для констриктивного перикардита характерно не только сохранение функции продольных волокон миокарда (глобальная продольная деформация не изменяется), но имеют место нарушения радиальной и циркулярной деформации, скручивания и раннего диастолического раскручивания, что может быть обусловлено ухудшением кинетики субэпикардиальных слоев миокарда [42]. При рестриктивной кардиомиопатии преимущественно снижается продольная деформация, и в меньшей степени – циркулярная деформация, что связано с ухудшением функции субэндокардиальных волокон на фоне инфильтративных и фиброзных изменений [10, 42].

Имеются данные о возможности использования для дифференциальной диагностики констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии параметров региональной продольной систолической деформации, в частности, соотношения деформации миокарда боковой стенки ЛЖ к деформации миокарда межжелудочковой перегородки [43].

Применение спекл-трекинг эхокардиографии при клапанной патологии

STE может использоваться для оценки функции миокарда у больных с клапанной патологией. Особый интерес представляют бессимптомные пациенты [11].

У лиц с тяжелым аортальным стенозом и нормальной фракцией выброса ЛЖ нарушения продольной деформации пропорциональны степени стеноза клапана [44]. С помощью STE показано, что раскручивание миокарда уменьшается у пациентов с умеренным и тяжелым аортальным стенозом, что может быть обусловлено ухудшением кровоснабжения субэндокардиальных волокон [45].

Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ отмечается при выраженной бессимптомной аортальной недостаточности [46], умеренной или тяжелой степени митральной недостаточности [47], и может быть чувствительным маркером для раннего выявления нарушения сократимости миокарда [48].

Спекл-трекинг эхокардиография в оценке эффекта кардиотоксичности при лечении онкопатологии

Современные препараты для лечения онкологических заболеваний способствуют снижению смертности среди больных раком. В то же время химиотерапия может оказывать токсическое воздействие на миокард, приводящее к развитию сердечной недостаточности [5]. Для диагностики кардиотоксического эффекта противоопухолевой терапии используется эхокардиографическая оценка функции миокарда – фракции выброса ЛЖ [49]. По данным литературы снижение деформации миокарда является более информативным показателем, чем фракция выброса ЛЖ для раннего выявления бессимптомной систолической дисфункции, вызванной фармакологическим влиянием при лечении онкопатологии [9, 50]. Хотя показатели радиальной и циркулярной деформации значительно снижаются во многих исследованиях у больных при лечении онкологическими препаратами, параметры продольной деформации более чувствительны для ранней диагностики [51]. Выявлена корреляция между снижением глобальной продольной деформации и кумулятивной дозой антрациклинов [52]. У пациентов с раком молочной железы, которые находятся в группе риска по трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности, глобальная продольная деформация может служить ранним предиктором последующего снижения фракции ЛЖ [51].

В ряде работ показано, что более точным показателем для прогноза кардиотоксического эффекта химиотерапии является динамика изменения глобальной продольной деформации на фоне лечения в процентах, так, ее снижение $> 11\%$ с чувствительностью 65% и специфичностью 94% предсказывает кардиотоксичность трастузумаба. В согласительном документе по применению визуализации при противоопухолевой терапии (ASE/EACVI, 2014) указано, что наиболее точно позволяет прогнозировать развитие кардиотоксического эффекта величина изменения деформации $> 15\%$ [49].

В последнее время ведутся исследования по совместному использованию показателей тропонина I сы-воротки крови и изменений продольной деформации. Сочетание показателей продольной деформации <19% и тропонина I >30 нг/мл повышает прогностическую ценность выявления кардиотоксичности [53].

Большие надежды в плане оценки влияния противоопухолевой терапии на сердце возлагаются на использование 3D STE. В частности, имеются данные о том, что 3D STE превосходит биомаркеры и фракцию выброса ЛЖ в прогнозировании будущего развития кардиотоксичности [50]. Однако необходимы многоцентровые исследования, для того чтобы использовать эти данные в повседневной клинической практике.

Заключение

В заключение следует отметить, что в настоящее время STE является доступным методом для применения в клинической практике, предоставляющим дополнительные возможности в оценке функции миокарда

при различной кардиальной патологии. Важным является то, что STE может использоваться не только для диагностики, но и для оценки прогноза.

В то же время необходимы дальнейшие исследования, в том числе – многоцентровые, для изучения диагностической точности и воспроизводимости показателей STE. Кроме того, программное обеспечение STE различных фирм-производителей эхокардиографической аппаратуры нуждается в стандартизации.

Тем не менее, оценка деформации миокарда и скручивания ЛЖ с помощью STE может быть весьма полезной в целом ряде клинических ситуаций как вспомогательный инструмент количественной характеристики функции миокарда и сердца в целом.

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. Kadappu K.K., Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ.* 2015;24(3):224-33.
2. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
3. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(3):167-205.
4. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11.
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
6. Nikiforov V.S., Tyutin A.R., Palagutin M.A., et al. Noninvasive evaluation of hemodynamic by tissue Doppler imaging. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2011;10(2):13-8. (In Russ.) [Никифоров В.С., Тютин А.Р., Палагутин М.А., и др. Неинвазивная оценка гемодинамики с помощью тканевой доплерографии. *Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция.* 2011;10(2):13-8].
7. Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic assessment of myocardial strain in clinical practice. Saint Petersburg.: KultInformPress; 2015. (In Russ.) [Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс; 2015]
8. Dalen H., Thornstensen A., Aase S.A., et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(2):176-83.
9. Mondillo S., Galderisi M., Mele D., et al.; Echocardiography Study Group Of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30(1):71-83.
10. Abduch M.C., Alencar A.M., Mathias W.J., Vieira M.L. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-12.
11. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):1196-207.
12. Bloechlinger S., Grandt W., Bryner J., Djansezian M.W. Left ventricular rotation: a neglected aspect of the cardiac cycle. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):156-63.
13. Seo Y., Ishizu T., Atsumi A., et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Circ J.* 2014;78(6):1290-301.
14. Chang S.A., Lee S.C., Kim E.Y., et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography and auto-contouring algorithm for quantification of left ventricular volume: validation with cardiac resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):853-9.
15. Kossaiy A. Echocardiographic Assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the "right way" to explore the forgotten chamber. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;9:65-75.
16. Pirat B., McCulloch M.L., Zoghbi W.A. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):699-704.
17. Sugiura E., Dohi K., Onishi K., et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1353-9.
18. Cameli M., Lisi M., Righini F.M., Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:4.
19. Todaro M.C., Choudhuri I., Belohlavek M., et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(12):973-84.
20. Kurt M., Wang T., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):10-5.
21. Tsai W.C., Lee C.H., Lin C.C., et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2009;26(10):1188-94.
22. He X.W., Song Z.Z. Evaluation of left ventricular function, rotation, twist and untwist in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(1):e47-9.
23. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79.
24. Koyama J., Ikeda S., Ikeda U. Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidosis. *Circ J.* 2015;79(4):721-34.
25. Hoit B.D. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2):179-90.
26. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(10):1138-44.
27. Argyle R.A., Ray S.G. Stress and strain: double trouble or useful tool? *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(6):716-22.
28. Favot M., Courage C., Ehrman R., et al. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. *West J Emerg Med.* 2016;17(1):54-60.
29. Park Y.H., Kang S.J., Song J.K., et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:262-7.
30. Roes S.D., Mollema S.A., Lamb H.J., et al. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2009;104(3):312-7.

31. Lo C.I., Lai Y.H., Wu J.J., et al. Cardiac systolic mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: new insights and controversies. *Acta Cardiol Sin.* 2013;29(6):515-23.
32. Popescu B.A., Beladan C.C., Calin A., et al. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(10):945-51.
33. Nahum J., Bensaid A., Dussault C., et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):249-56.
34. Nikiforov V.S., Lebedev D.S., Svistov A.S. The value of echocardiographic techniques in optimization of heart electrophysiological resynchronization in patients with chronic heart insufficiency. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika.* 2006;4:118-28. (In Russ.) [Никифоров В.С., Лебедев Д.С., Свистов А.С. Роль эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической ресинхронизации работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика.* 2006;4:118-28].
35. Tanaka H., Nesser H., Buck T., et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J.* 2010;31:1690-700.
36. Lim P., Donal E., Lafitte S., et al. Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Failure.* 2011;13:981-84.
37. Pouleur A., Knappe D., Shah A., et al. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J.* 2011;32:1720-29.
38. Maruo T., Seo Y., Yamada S., et al. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study. *Circ J.* 2015;79(3):613-22.
39. Khan S.G., Klettas D., Kapetanakis S., Monaghan M.J. Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Echo Res Pract.* 2016;3(1):R1-R11.
40. Pieper G.M., Shah A., Harman L., et al. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(9):1039-46.
41. Klein A.L., Abbata S., Agler D.A., et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965-1012.
42. Sengupta P.P., Krishnamoorthy V.K., Abhayaratna W.P., et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(1):29-38.
43. Kusunose K., Dahiya A., Popović Z.B., et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(3):399-406.
44. Lafitte S., Perlant M., Reant P., et al. Impact of impaired myocardial deformation on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(3):414-9.
45. van Dalen B.M., Tzikas A., Soliman O.I., et al. Left ventricular twist and untwist in aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2011;148(3):319-24.
46. Mizariene V., Bucyte S., Zaliaduonyte-Peksiene D., et al. Left ventricular mechanics in asymptomatic normotensive and hypertensive patients with aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(4):385-91.
47. Lancellotti P., Cosyns B., Zacharakis D., et al. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1331-6.
48. Galli E., Lancellotti P., Sengupta P.P., Donal E. LV mechanics in mitral and aortic valve diseases: value of functional assessment beyond ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(11):1151-66.
49. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93.
50. Pizzino F., Vizzari G., Qamar R., et al. Multimodality imaging in cardiooncology. *J Oncol.* 2015;2015:263950.
51. Mele D., Rizzo P., Pollina A.V., et al. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(3):627-43.
52. Stoodley P.W., Richards D.A., Boyd A., et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3396-403.
53. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603.

About the Authors:

Viktor S. Nikiforov - MD, PhD, Professor, Chair of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Iulya V. Nikishchenkova - MD, Doctor, Functional Diagnostics Department, Hospital for Veterans of Wars (Saint Petersburg)

Сведения об авторах:

Никифоров Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор, кафедра функциональной диагностики, СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Никищенко Юлия Владиславовна – врач отделения функциональной диагностики, Госпиталь для ветеранов войн (Санкт-Петербург)

Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса

Ильдус Анварович Латфуллин, Лейсан Фаритовна Галиуллина*,
Гузель Салаватовна Мусабирова, Оксана Вартановна Аганова,
Зульфия Фаритовна Ким, Альберт Вартанович Аганов, Владимир Васильевич Клочков
Казанский (Приволжский) Федеральный Университет. Россия, 420008, Казань, Кремлевская, 18

Цель. Изучить расположение правастатина, симвастатина, флувастатина и цериастатина в молекулярных комплексах с модельными клеточными мембранами на основе додецилфосфохолина, а также рассчитать средние межатомные расстояния между атомами статинов и мицелл.

Материал и методы. В качестве метода исследования была выбрана спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). ЯМР спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY) является одним из самых эффективных методов в изучении межмолекулярных взаимодействий, в частности, при исследованиях лекарственных препаратов. С помощью NOESY спектроскопии можно получить информацию о пространственной структуре молекулярного комплекса, а также о фрагментах молекул, ответственных за эффективное взаимодействие, приводящее к образованию комплекса. Все ЯМР эксперименты были выполнены на спектрометре Bruker Avance II 500, оборудованном 5 мм z-градиентным инверсным датчиком с программным обеспечением TOPSPIN. Расчет межатомных расстояний проводился с точностью до 0,1 Å.

Результаты. На основании ЯМР NOESY экспериментов было определено расположение правастатина, симвастатина, флувастатина и цериастатина в молекулярных комплексах с модельными клеточными мембранами на основе додецилфосфохолина, а также рассчитаны средние межатомные расстояния между атомами статинов и мицелл. Правастатин слабо связывается с полярной поверхностью модельной мембраны, в то время как симвастатин проникает в пространство между углеводородными цепями мицеллы. Флувастатин взаимодействует, главным образом, с модельными мембранами путем проникновения его ароматических фрагментов в поверхность мицеллы. Цериастатин имеет уникальное расположение в модельной мембране. Он расположен глубоко в гидрофобном ядре мицеллы близко к концевой метиленовой группе.

Заключение. Показано, что даже незначительные различия в химической структуре статинов приводят к различным характерам их взаимодействия с модельными мембранами. Эти различия могут объяснить особенности фармакологических свойств этих соединений.

Ключевые слова: ядерный магнитный резонанс, молекулярный комплекс, додецилфосфохолин, мицеллы, статины.

Для цитирования: Латфуллин И.А., Галиуллина Л.Ф., Мусабирова Г.С., Аганова О.В., Ким З.Ф., Аганов А.В., Клочков В.В. Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):256-262. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-256-262>

Statins and Their Interaction with Model Cell Membranes according to the Data of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

Ildus A. Latfullin, Leisan F. Galiullina*, Guzel S. Musabirova, Oksana V. Aganova, Zulfia F. Kim, Albert V. Aganov, Vladimir V. Klochkov
Kazan (Volga Region) Federal University. Kremlevskaya ul. 18, Kazan, 420008 Russia

Aim. To study the location of pravastatin, simvastatin, fluvastatin and cerivastatin in molecular complexes with model cell membranes based on dodecylphosphocholine, and also to calculate the average interatomic distances between the atoms of statins and micelles.

Material and methods. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was chosen as a method of study. NMR spectroscopy of the Overhauser nuclear effect (NOESY) is one of the most effective methods in the study of intermolecular interactions, in particular, in studies of drugs. Information on the spatial structure of the molecular complex, as well as on the fragments of molecules responsible for the effective interaction leading to complex formation, was obtained by NOESY spectroscopy. All NMR experiments were performed on a Bruker Avance II 500 spectrometer with a 5 mm z-gradient inverse sensor with the TOPSPIN software. The calculation of the interatomic distances was made with an accuracy of 0.1 Å.

Results. The location of pravastatin, simvastatin, fluvastatin and cerivastatin in molecular complexes with model cell membranes based on dodecylphosphocholine was determined based on NMR NOESY experiments. The average interatomic distances between the atoms of statins and micelles were also calculated. Pravastatin weakly binds to the polar surface of the model membrane, while simvastatin penetrates into the space between the hydrocarbon chains of the micelle. Fluvastatin interacts mainly with model membranes by penetration of its aromatic fragments into the surface of the micelle. Cerivastatin has a unique arrangement in the model membrane. It is located deep in the hydrophobic nucleus of the micelle close to the terminal methylene group.

Conclusion: Even minor differences in the chemical structure of statins lead to different patterns of interaction with model membranes. These differences can explain the characteristics of the pharmacological properties of these substances.

Keywords: nuclear magnetic resonance, molecular complex, dodecylphosphocholine, micelles, statins.

For citation: Latfullin I.A., Galiullina L.F., Musabirova G.S., Aganova O.V., Kim Z.F., Aganov A.V., Klochkov V.V. Statins and Their Interaction with Model Cell Membranes according to the Data of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):256-262. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-256-262

Received / Поступила: 17.02.2017

Accepted / Принята в печать: 10.03.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lgaliull@kpfu.ru

В организме человека синтез холестерина зависит от активности фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ингибитором которого являются лекарственные препараты группы статинов. Последние регулируют уровень холестерина, в том числе, и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), основного фактора риска атеросклероза. Несмотря на то, что для статинов характерна общая фармакологическая мишень, необходимая для биосинтеза стирола, их эффективность, безопасность и, особенно, плейотропные свойства существенно варьируются. Эти препараты значительно отличаются по скорости поглощения, по количеству связываемого белка, по степени почечной экскреции, по обмену веществ, гидрофильности и взаимодействию с другими лекарственными средствами [1-5]. Перечисленные отличия изучены недостаточно, существует гипотеза, что фармакологические особенности статинов зависят от их взаимодействия с клеточной мембраной [6-8], но в настоящее время в литературе нет достаточных данных о механизмах взаимодействия статинов с поверхностью клеточной мембраны в жидких средах. Таким образом, исследование взаимодействия статинов с клеточной мембраной в растворе может пролить свет на причины их фармакологических различий.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР спектроскопия), основанная на ядерном эффекте Оверхаузера (NOESY), является одним из самых эффективных методов в изучении межмолекулярных взаимодействий, в частности – при исследованиях лекарственных препаратов. С помощью метода NOESY можно получить информацию о структуре молекулярного комплекса, а также о фрагментах молекул, ответственных за эффективное взаимодействие, приводящее к образованию комплекса. Тем не менее, возможности современной NOESY ЯМР спектроскопии в области исследования клеток существенно ограничены. Непосредственное исследование клеточных мембран затруднено, поскольку время протонной релаксации для фосфолипидных агрегатов оказывается слишком малым в шкале химических сдвигов ЯМР ($<10^{-6}$ с), что обуславливает сильное уширение линий в спектрах, но может быть эффективно исследовано методами ЯМР с использованием модельных мембран.

В предыдущих работах в качестве модельных мембран нами были использованы мицеллы додецилсульфата натрия (ДСН) [9-11]. Было показано, что правастатин и симвастатин образуют молекулярные комплексы с мицеллами, при этом молекулы правастатина взаимодействуют преимущественно с поверхностью модельной мембраны, а молекулы симвастатина проникают в пространство между гидрофобными «хвостами» ДСН. Мицеллы ДСН являются эффективной моделью для исследования взаимодействия различных мо-

лекул с бактериальными клеточными мембранами, однако, более близкими по молекулярному строению к фосфолипидным эукариотическим клеточным мембранам являются мицеллы додецилфосфохолина (ДФХ), поскольку они содержат аналогичную полярную «головную» фосфадитилхолиновую группу. Мицеллы додецилфосфохолина представляют собой сферические агрегаты, распределенные по всему раствору, имеют полярную поверхность, аналогичную поверхности клеточных мембран и являются наиболее подходящей модельной системой с точки зрения метода ЯМР из-за их небольших размеров. Ранее нами было показано, что правастатин, симвастатин, церивастатин и флувастатин образуют комплексы с мицеллами ДФХ [12, 13]. Целью данной работы стало изучение пространственного расположения вышеуказанных статинов относительно поверхности модельных клеточных мембран, а также оценка средних межатомных расстояний между молекулами статинов и мицелл ДФХ.

Материал и методы

Подготовка образцов

Статины и додецилфосфохолин были приобретены у компании Sigma-Aldrich Rus (Москва, Россия) и использовались без дополнительной очистки. Растворы мицелл были приготовлены с использованием смеси дейтерированного ($>98\%$) и недейтерированного ДФХ. Концентрация мицелл в растворе D_2O была выше критической и равнялась 7,7 ммоль/л для недейтерированного и 17,5 ммоль/л для дейтерированного ДФХ. Необходимое количество ДФХ были взвешено для подготовки водного раствора. После растворения поверхностно-активного вещества в D_2O , растворы были перемешаны и помещены в ультразвуковую ванну на 5 мин. После приготовления исходного раствора было добавлено необходимое количество статинов, далее образец после тщательного перемешивания отстаивался в течение 12 час при комнатной температуре. Концентрация правастатина, флувастатина и церивастатина в образцах составляла 7,1, 7,3 и 6,5 ммоль/л, соответственно. Симвастатин был растворен в D_2O +ДФХ с концентрацией 3,1 ммоль/л.

ЯМР спектроскопия

Все ЯМР эксперименты были выполнены на спектрометре Bruker Avance II 500, оборудованном 5 мм z-градиентным инверсным датчиком с программным обеспечением TOPSPIN. Эксперименты были выполнены при температуре 303К без вращения образца. Химические сдвиги в миллионных долях (м.д.) отсчитывались от соответствующих сигналов остаточных протонов растворителя (4,72 м.д. для 1H в D_2O).

Все двумерные эксперименты были выполнены с количеством точек $2k \times 512$; количество накоплений (96

сканов) и ширина развертки была оптимизирована индивидуально. Гомоядерные 2D ge-NOESY [14] эксперименты проводились с использованием методики импульсной фильтрации градиента [15]. Таким образом, задержка релаксации была установлена равной 2 с, а длительность 90° импульса – 7,5 мкс. Время смешивания варьировалось в пределах от 0,5 до 0,1 с.

Расчет межатомных расстояний проводили с помощью методики, описанной в работе [16], с точностью до 0,1 Å.

Результаты и обсуждение

Химическая структура исследованных статинов показана на рис. 1. Правастатин, флувастатин и церивастатин являются активными дигидроксикислотами, они имеют общую фармакофорную группу (у правастатина боковая цепь – остаток дигидроксигептановой кислоты, а у флувастатина и церивастатина в боковой цепи содержится остаток гептеновой кислоты), которая имитирует мевалонат – промежуточное соединение в биосинтезе холестерина. Симвастатин является исключением: он представляет собой неактивный δ -лактон, который в процессе метаболизма переходит в дигидроксикислотную форму [6,17]. Однако различия в

остальной части молекул приводят к тому, что проявляется многообразие возможностей, которые не зависят от ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. Так, правастатин и симвастатин содержат одинаковую нафтеновую группу, но, в отличие от симвастатина, правастатин имеет полярную гидроксильную группу в положении С-3, что способствует увеличению его гидрофильности (рис. 1). Симвастатин содержит метиловый заместитель в том же положении. Известно, что церивастатин в клинической практике гораздо чаще приводит к развитию рабдомиолиза (1/316000) по сравнению с правастатином (1/27,1 миллионов) и другими статинами [18], поэтому он был изъят с рынка продаж. Причины повышенного риска церивастатина до конца не изучены, хотя известно, что он имеет химическую структуру, весьма схожую с другими статинами.

В работе [13] нами было определено расположение статинов в модельной клеточной мембране на качественном уровне. В 2D NOESY спектрах флувастатина, кросс-пики в которых соответствуют близкому пространственному расположению соответствующих групп атомов, наблюдались кросс-пики между сигналами циклической части молекулы флувастатина (**2',3',5',6',11-14**) и **B, C, D, F, H** сигналами додецил-

фосфохолина. Кроме того, в спектре 2D NOESY были обнаружены кросс-пики между метильными протонами **17,18** флувастатина и **B, D, E, F, H** сигналами протонов мицелл. Также в спектре наблюдаются кросс-пики слабой интенсивности между сигналами **CH-6** флувастатина и **B, D** додецилфосфохолина. Наблюдаемые ядерные эффекты Оверхаузера свидетельствуют о том, что флувастатин частично оседает на поверхности модельной мембраны, но ее липофильная циклическая часть проникает во внутреннюю часть мицеллы, в то время как боковая цепь дигидроксигептановой кислоты остается снаружи (рис. 2).

2D NOESY ЯМР спектр церивастатина в растворе с мицеллами ДФХ также содержал ряд нетривиальных кросс-пигов. В частности, в спектре наблюдались кросс-пики между сигналом метильной группы **A** соответствующего гидрофобного хвоста ДФХ и сигналами ароматических протонов церивастатина **2'', 3'', 5'', 6''**. Спектр также содержал кросс-пики между сигналами **CH₃OCH₂** церивастатина и уширенным сигналом **B** метиленовой цепи ДФХ. Таким образом, был сделан вывод о том, что церивастатин глубоко проникает в ядро мицеллы ДФХ, так как в спектре не наблюдались кросс-пики между сигналами цериваста-

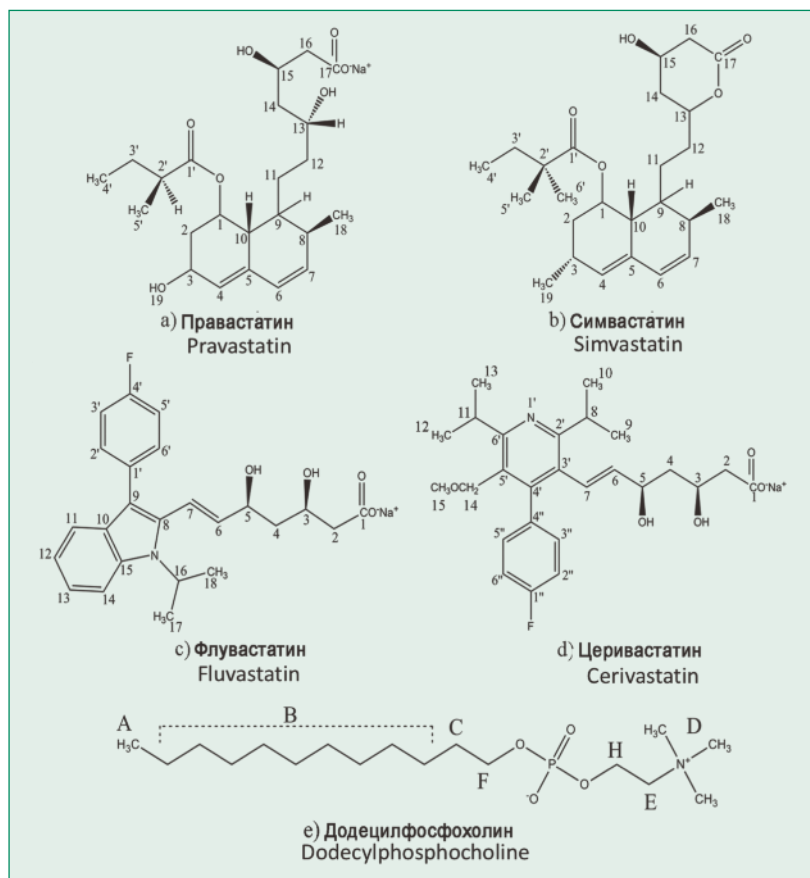


Figure 1. Chemical structures of statins (a-d) and dodecylphosphocholine (e)

Рисунок 1. Химические структуры статинов (a-d) и додецилфосфохолина (e)

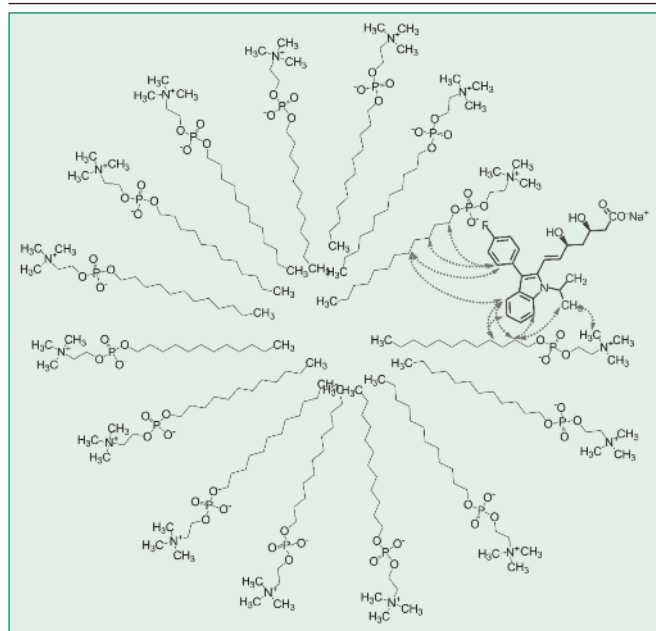


Figure 2. Schematic depiction of the location of fluvastatin relative to the model membrane - micelles of dodecylphosphocholine (in section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 2D NOESY Overhauser spectra

Рисунок 2. Схематическое изображение расположения флувастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирные линии соответствуют наблюдаемым в 2D NOESY спектрах межмолекулярным эффектам Оверхаузера

тина и сигналами ДФХ **C-H**, которые соответствуют гидрофильной поверхности мицелл (рис. 3).

На основании анализа 2D NOESY спектров симвастатина был сделан вывод, что его расположение в модельной мембране представляет собой промежуточный случай между локализациями церивастатина и флувастатина. В спектре наблюдался ряд интенсивных кросс-пиков между атомами симвастатина и группами **B-H** ДФХ. Таким образом, симвастатин проникает в гидрофобную часть мицелл внутрь пространства между углеводородными цепочками додецилфосфохолина, однако не так глубоко, как церивастатин (рис. 4).

В спектре 2D NOESY правастатина в присутствии мицелл ДФХ не было обнаружено кросс-пиков, соответствующих межмолекулярным взаимодействиям. Для повышения чувствительности были проведены селективные ROESY эксперименты. В 1D ROESY спектре был обнаружен слабый сигнал, вызванный эффектом Оверхаузера между метильным сигналом **D**, принадлежащим полярной поверхности мицеллы и **CH₂-16** группой правастатина. Таким образом, было выдвинуто предположение, что правастатин связывается только с верхней гидрофильной частью мицелл за счет слабого электростатического взаимодействия (рис. 5).

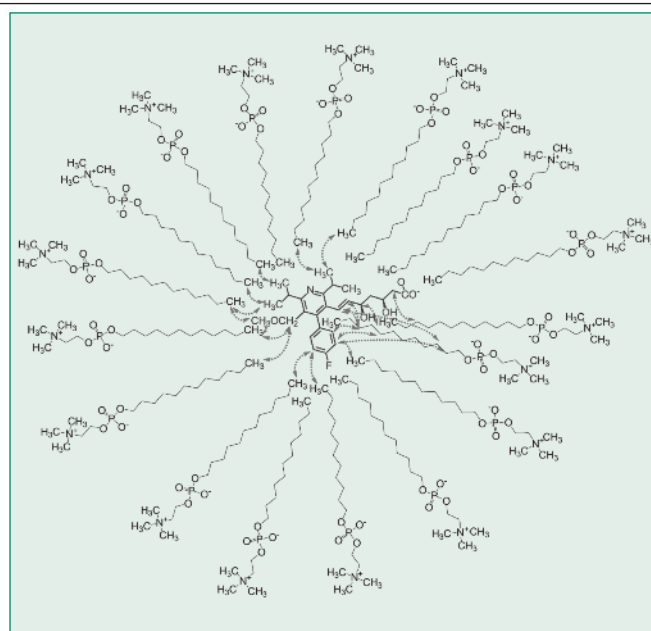


Figure 3. Schematic representation of the location of cerivastatin relative to the model membrane - a micelle of dodecylphosphocholine (in a section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 2D NOESY Overhauser spectra

Рисунок 3. Схематическое изображение расположения церивастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирные линии соответствуют наблюдаемым в 2D NOESY спектрах межмолекулярным эффектам Оверхаузера

Для получения информации о средних межатомных расстояниях была проведена серия экспериментов 2D NOESY с различными временами смешивания (0,1-0,5 с). На основании полученных значений констант скорости кросс-релаксации были вычислены значения межпротонных расстояний для молекул статинов и мицелл додецилфосфохолина по формуле [16]:

$$r_{ij} = r_{cal} \left(\frac{\sigma_{cal}^o}{\sigma_{ij}^o} \right)^{\frac{1}{6}}$$

где r_{cal} – калибровочное расстояние, σ_{cal}^o – константа кросс-релаксации для калибровочного расстояния, r_{ij} – вычисляемое расстояние, σ_{ij}^o – константа кросс-релаксации для вычисляемого расстояния. Для калибровки относительных значений и получения абсолютных значений межпротонных расстояний использовалось значение расстояния между протонами в бензольном кольце. Расстояние между этими протонами очень мало зависит от растворителя, и сохраняет значение 2,49Å.

Рассчитанные межатомные расстояния приведены в табл. 1.

На основании данных литературы можно сделать некоторые предположения о связи между различным рас-

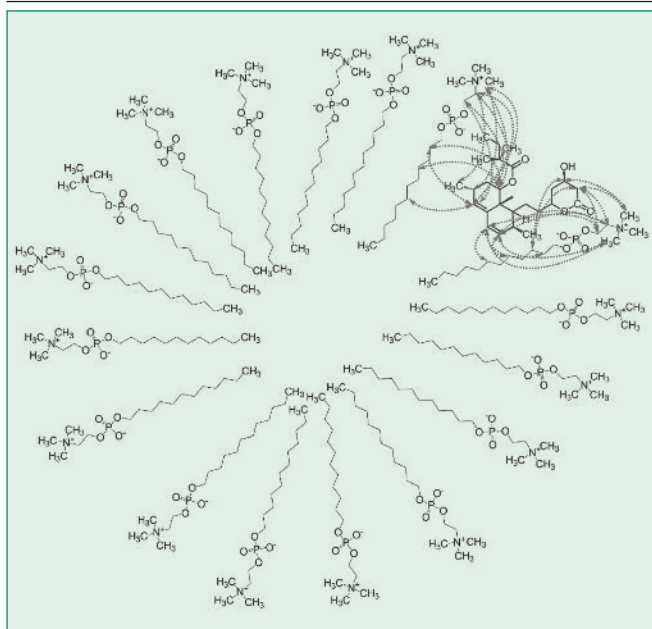


Figure 4. Schematic depiction of the location of simvastatin relative to the model membrane – a micelle of dodecylphosphocholine (in a section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 2D NOESY Overhauser spectra

Рисунок 4. Схематическое изображение расположения симвастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирные линии соответствуют наблюдаемым в 2D NOESY спектрах межмолекулярным эффектам Оверхаузера

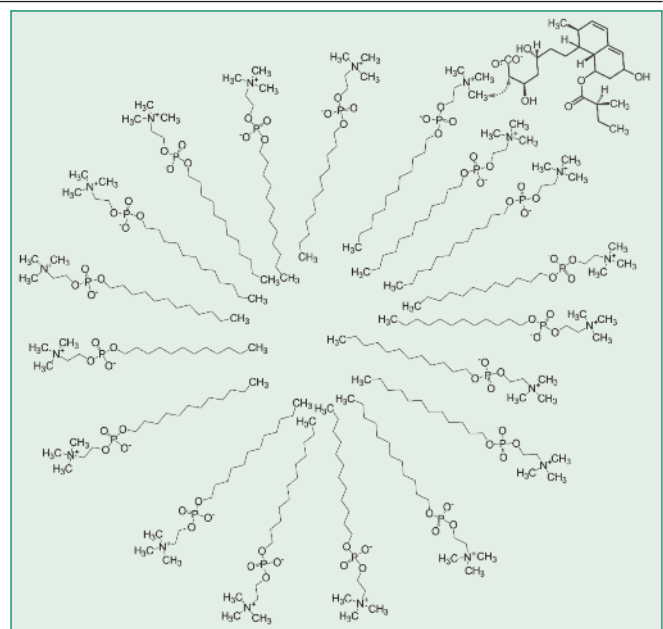


Figure 5. Schematic representation of the location of pravastatin relative to the model membrane – a micelle of dodecylphosphocholine (in a section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 1D ROESY Overhauser spectra

Рисунок 5. Схематическое изображение расположения правастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирная линия соответствует наблюдаемым в 1D ROESY спектре межмолекулярным эффектам Оверхаузера

положением статинов относительно модельных мембран и их фармакологическими свойствами. В частности, как было показано, правастатин не может проникать вглубь мембраны, и лишь слабо связывается с полярной поверхностью мицеллы. Такое расположение по отношению к мембране может объяснить причину, по которой правастатин не имеет возможности влиять на определенные внутриклеточные процессы, а для доставки его внутрь клетки необходима активная транспортная система [19]. В отличие от правастатина циклическая часть симвастатина вовлечена в гидрофобные взаимодействия ацильной части с мицеллой ДФХ, в то время как его гидроксикислотная группа участвует в ионных взаимодействиях с полярной головной группой, за счет чего симвастатин проникает в пространство между углеводородными «хвостами» мицелл.

Флувастатин, в отличие от других статинов, частично проникает в поверхность мицеллы своей циклической частью. Вероятно, образование комплекса препарата с мембраной происходит за счет электростатического взаимодействия флувастатина с полярными группами ДФХ, а также гидрофобных взаимодействий между ароматическими фрагментами флува-

статина и неполярными ядрами мицелл. Возможно, такая локализация флувастатина в клеточной мембране является причиной большей проницаемости для него стенки тощей кишки [20,21].

Наконец, было показано, что церивастатин отличается уникальным расположением – глубоко в ядре мицеллы. Клинически (как было отмечено выше) этот статин характеризовался увеличением уровня миотоксичности и вероятности рабдомиолиза [18]. Расположение церивастатина указывает, что эта молекула участвует в сильных гидрофобных взаимодействиях с ацильными цепями ДФХ, в том числе – с концевыми метиленовыми группами. При таком расположении церивастатин может вызывать миотоксичность путем вмешательства в функции лекарственной устойчивости белка. Составной мембранный белок экспрессируется в мышцах, которые могут играть определенную роль в оттоке статинов. Другим возможным объяснением может быть то обстоятельство, что такое расположение в мембране может изменять структурную активность церивастатина по отношению к другим мембранным белкам, участвующим в транспорте ионов или механизмах передачи сигналов [6].

Table 1. Average distances between the atoms of the corresponding statins and dodecylphosphocholine molecules of model membranes (the designations of groups of atoms correspond to Figure 1)

Таблица 1. Средние расстояния между атомами соответствующих статинов и молекулами ДФХ модельных мембран (обозначения групп атомов соответствуют рис. 1)

Флувастатин – ДФХ		Церивастатин – ДФХ		Симвастатин – ДФХ	
Атомы	Расстояние, Å	Атомы	Расстояние, Å	Атомы	Расстояние, Å
		АДФХ...			
ВДФХ...СН-14флув	3,9	СН-2'',3'',5'',6''цер	4,6	ВДФХ...СН-6сим	3,6
ВДФХ...СН-11флув	3,8	АДФХ...СН ₃ -15цер	4,6	ВДФХ...СН-7сим	3,1
		АДФХ...			
ВДФХ...СН-6'флув	4,2	СН ₃ -9,10,12,13цер	3,1	ВДФХ...СН-4сим	3,3
		ВДФХ...			
ВДФХ...СН-12флув	3,7	СН-2'',3'',5'',6''цер	4,1	ВДФХ...СН-1сим	2,7
СДФХ...СН-14флув	4,6	ВДФХ...СН-7цер	3,4	ВДФХ...СН-15сим	3,3
СДФХ...СН-11флув	4,8	ВДФХ...СН-5цер	2,8	ВДФХ...СН ₂ -16сим	3,0; 2,4
СДФХ...СН-6'флув	5,0	ВДФХ...СН ₂ -14цер	2,8	СДФХ...СН-6сим	4,5
СДФХ...СН-16флув	4,9	ВДФХ...СН ₃ -15цер	4,6	СДФХ...СН-4сим	3,8
		ВДФХ...СН ₂ -2цер	3,0	СДФХ...СН ₂ -1сим	3,7
		СДФХ...			
		СН-2'',3'',5'',6''цер	3,7	ДДФХ...СН-6сим	3,2
		СДФХ...СН-7цер	4,6	ДДФХ...СН-7сим	3,0
		ЕДФХ...			
		СН-2'',3'',5'',6''цер	4,1	ДДФХ...СН-4сим	3,2
		ЕДФХ...СН-7цер	4,4	ДДФХ...СН ₂ -1сим	3,2
		ЕДФХ...СН-7цер	4,0	ДДФХ...СН ₂ -16сим	2,3; 2,4
				ДДФХ...СН-15сим	2,8
				ДДФХ...СН-3сим	3,1
				ЕДФХ...СН-7сим	4,8
				ЕДФХ...СН-4сим	4,6
				ЕДФХ...СН ₂ -1сим	4,2
				ЕДФХ...СН ₂ -16сим	4,1; 4,0
				ЕДФХ...СН ₃ -19сим	4,0
				НДФХ...СН-6сим	4,4
				НДФХ...СН-7сим	4,0
				НДФХ...СН-4сим	4,5
				НДФХ...СН ₂ -1сим	3,7
				НДФХ...СН ₂ -16сим	3,4; 3,5

ДФХ – додецилфосфохолин

Закключение

Результаты экспериментов ЯМР показали, что все исследованные статины образуют межмолекулярные комплексы с моделями клеточных мембран (мицелл ДФХ) в водном растворе. Было показано, что даже незначительные различия в химической структуре пра-

вастатина и симвастатина приводят к различным характеристам их взаимодействия с модельными мембранами. Правастатин слабо связан с полярной поверхностью модельных мембран, в то время как симвастатин проникает в пространство между углеводородными цепями мицелл. Было также установлено, что флу-

вастати́н взаимодействует, главным образом, с модельными мембранами путем проникновения его ароматических фрагментов в поверхность мицеллы. Церивастатин имеет уникальное расположение в модельной мембране, он расположен глубоко в гидрофобном ядре мицеллы близко к концевой метиленовой группе. Эти различия могут объяснить особенности фармакологических свойств этих соединений.

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. Vaughan C.J., Gotto A.M. Jr., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:1-10.
2. Corsini A., Bellotti S., Baetta R., et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics*. 1999;84:413-28.
3. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2395-410.
4. Zhou Y.Y., Zhu G.Q., Wang Y., et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(16):21753-62.
5. Chong P.H., Seeger J.D., Franklin C. Clinically Relevant Differences between the Statins: Implications for Therapeutic Selection. *The American Journal of Medicine*. 2001;111:390-400.
6. Mason R.P., Walter M.F., Day Ch.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96:11-23.
7. Larocque G., Arnold A.A., Chartrand E., et al. Effect of sodium bicarbonate as a pharmaceutical formulation excipient on the interaction of fluvastatin with membrane phospholipids. *European Biophysics Journal* 2010;39:1637-47.
8. Mason R.P. Molecular Basis of Differences Among Statins and a Comparison with Antioxidant Vitamins. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98:34P-41P.
9. Rakhmatullin I.Z., Galiullina L.F., Klochkova E.A., et al. Structural studies of pravastatin and simvastatin and their complexes with SDS micelles by NMR spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*. 2016;1105:25-9.
10. Latfullin I.A., Galiullina L.F., Rakhmatullin I.Z., et al. Pleiotropic statins. Are there any possibilities for explaining the phenomenon? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):634-7. (In Russ.) [Латфуллин И.А., Галиуллина Л.Ф., Ракматуллин И.З., и др. Плейотропность статинов. Имеются ли возможности объяснения феномена? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(6):634-7].

About the Authors:

Ildus A. Latfullin – MD, PhD, Professor, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Leisan F. Galiullina - PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Guzel S. Musabirova – Master, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Oksana V. Aganova – Fellow, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Zulfiya F. Kim – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Kazan (Volga Region) Federal University
Albert V. Aganov – PhD (in Chemistry), Head of Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Vladimir V. Klochkov – PhD (in Chemistry), Professor, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University

Acknowledgments. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 16-33-60014 mol_a_dk. The work was also carried out in accordance with the program of Russian government to improve the competitiveness of the Kazan Federal University.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №16-33-60014 мол_а_дк. Работа также была проведена в соответствии с программой правительства России по повышению конкурентоспособности Казанского федерального университета.

11. Galiullina L.F., Rakhmatullin I.Z., Klochkova E.A., et al. Structure of pravastatin and its complex with sodium dodecyl sulfate micelles studied by NMR spectroscopy. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2015;53(2):110-4.
12. Galiullina L.F., Aganova O.V., Latfullin I.A., et al. NMR Study of conformational structure of fluvastatin and its complex with dodecylphosphocholine micelles. *Bionanoscience*. 2016;6:352-4.
13. Galiullina L.F., Aganova O.V., Latfullin I.A., et al. Interaction of different statins with model membranes by NMR data. *BBA Biomembranes*. 2017;1859:295-300.
14. Wagner R., Berger S. Gradient-selected NOESY - A fourfold reduction of the measurement time for the NOESY experiment. *Journal of Magnetic Resonance, Series A*. 1996;123:119-21.
15. Stott K., Stonehouse J., Keeler J. et al. Excitation sculpting in high-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy: application to selective NOE experiments. *Journal of the American Chemical Society*. 1995;117:4199-200.
16. Kessler H., Gehrke M., Grisenger C. Two-dimensional NMR spectroscopy: background and overview experiments. *Angewandte Chemie International Edition*. 1988;27(4):490-536.
17. Furberg C.D. Natural statins and stroke risk. *Circulation*. 1999;99:185-8.
18. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17:265-85.
19. Bellotti S., Paoletti R., Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;109:III50-7.
20. Davidson M.H. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004;47:73-104.
21. Lindahl A., Sandstrom R., Ungell A.-L., Abrahamsson B., Knutson T.W., Knutson L., Lennerna H. Jejunal permeability and hepatic extraction of fluvastatin in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1996;60:493-503.

Сведения об авторах:

Латфуллин Ильдус Анварович – д.м.н., профессор кафедры медицинской физики института физики КФУ
Галиуллина Лейсан Фаритовна - к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики института физики КФУ
Мусабирова Гузель Салаватовна – магистр кафедры медицинской физики института физики КФУ
Аганова Оксана Вартаковна – аспирант кафедры медицинской физики института физики КФУ
Ким Зульфия Фаритовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней КФУ
Аганов Альберт Вартакович – д.х.н., зав. кафедрой медицинской физики института физики КФУ
Клочков Владимир Васильевич – д.х.н., профессор кафедры медицинской физики института физики КФУ

Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона

Валерий Иванович Подзолков, Наталья Александровна Драгомирецкая*

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

Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе различных клинических состояний хорошо изучено. Рассматривается ведущая роль блокаторов альдостероновых рецепторов, в частности, спиронолактона, в лечении больных с первичным гиперальдостеронизмом, резистентной артериальной гипертензией, отечным синдромом в рамках хронической сердечной недостаточности, нефротического синдрома и портального цирроза печени. Освещается развитие представлений о кардио-, вазо- и нефропротективном действии этой группы препаратов и возможностях их влияния на прогноз пациентов.

Ключевые слова: антагонисты альдостерона, спиронолактон, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени.

Для цитирования: Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):263-269. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269>

Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone

Valery I. Podzolkov, Natalya A. Dragomiretskaya*

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

The importance of renin-angiotensin-aldosterone system in pathogenesis of different clinical conditions is studied well. The key role of aldosterone receptor blockers, particularly spironolactone, in treatment of such conditions as primary hyperaldosteronism, resistant hypertension, edematous syndrome in congestive heart failure, nephrotic syndrome, and portal cirrhosis is considered in the article. Development of ideas about cardio-, vaso- and nephroprotective effects of these drugs is highlighted as well as their influence on patient prognosis.

Keywords: aldosterone antagonists, spironolactone, chronic heart failure, hypertension, liver cirrhosis.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):263-269. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): galanina_natalia@mail.ru

Введение

Патогенетическая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является общепризнанной. С течением времени открываются все новые и новые тканевые и гемодинамические эффекты как отдельных ее компонентов, так и конечного продукта этой цепи – альдостерона. В связи с этим применение антагонистов альдостерона при различных клинических состояниях, сопровождающихся явлениями гиперальдостеронизма, становится все более обоснованным.

История применения блокатора РААС спиронолактона

Первым препаратом, механизм действия которого связан с блокадой РААС, стал антагонист альдостерона спиронолактон. Сам альдостерон – стероидный гормон коры надпочечников был открыт в начале 1950-х годов. С этого же времени начали активно изучать его физиологические и патофизиологические эффекты [1]. Особый вклад в разработку учения об эффектах альдостерона и возможностях их блокады внес советский эндокринолог Н.А. Юдаев, который уже в 1955 г. опубликовал статью «Новый стероидный гормон коры надпочечников альдостерон (электрокортин)» [2]. Именно 50-е годы XX века можно считать началом создания теории функционирования ренин-ангио-

Received / Поступила: 10.03.2017

Accepted / Принята в печать: 20.03.2017

тензин-альдостероновой системы и определения ее ведущей роли в патогенезе различных заболеваний, и уже с этого времени активно разрабатываются возможности нейрогормональной блокады.

Спиронолактон – структурный аналог альдостерона, отличающийся от него добавленным к стероидной полициклической основе лактонным кольцом. Данный препарат был разработан уже в середине 1950-х годов под названием «молекула SC-8109» [3]. Спиронолактон был опробован в качестве диуретического средства на животных [4], а затем применен у больных с отеками и синдромом в рамках застойной сердечной недостаточности и портального цирроза печени. Достаточно быстро в круг патологий, при которых антагонист альдостерона продемонстрировал свою эффективность, вошла артериальная гипертензия (АГ) [5], и уже с начала 1960-х годов спиронолактон получил широкое распространение в клинической практике.

Механизм действия антагонистов альдостерона

Спиронолактон, являясь структурным аналогом альдостерона, по механизму действия представляет собой его конкурентный ингибитор. Синтез и секреция альдостерона происходит преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангиотензина II. Также он содержится в стенке сосудов, головном мозге, сердце и жировой ткани, что обуславливает его местные аутокринные и паракринные эффекты [6].

Рецепторы к альдостерону расположены в разных органах и тканях. Установлено наличие минералокортикоидных рецепторов как в эпителиальных, так и неэпителиальных тканях, включая почки, толстый кишечник, сосуды, головной мозг, сердце и жировую ткань. Первыми рецепторами альдостерона, открытыми в 1960-х годах, были рецепторы в дистальных канальцах почек, взаимодействуя с которыми альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия и водорода в обмен на ионы калия и магния, выводящиеся из организма [3, 4]. Активация данных рецепторов в условиях различных патологических процессов вызывает антидиуретические эффекты, проявляющиеся задержкой жидкости в организме, повышением артериального давления (АД) и усилением отека. Спиронолактон, конкурентно блокируя рецепторы к альдостерону, оказывает противоположное – диуретическое и натрий-уретическое действие, сохраняя при этом ионы калия. Так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество натрия, диуретический эффект от применения антагониста альдостерона не слишком значительный, однако мочегонное действие спиронолактона существенно усиливается при применении его вместе с петлевыми и тиазидными препаратами [4, 5].

Нейрогуморальные эффекты спиронолактона [7-9] позволяют успешно использовать его в различных клинических ситуациях (табл. 1).

Рассмотрим наиболее важные направления применения спиронолактона в клинической практике.

Table 1. Indications for the use of spironolactone

Таблица 1. Показания к применению спиронолактона

Показания к применению спиронолактона:
• Артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии), в том числе - При резистентной АГ - При АГ у больных с синдромом ночного апноэ - При нефрогенной АГ
• Отечный синдром в рамках ХСН
• Отечно-асцитический синдром при портальном циррозе печени (особенно при одновременном наличии гипокалиемии и гиперальдостеронизма)
• Нефротический синдром
• Профилактика и лечение гипокалиемии, особенно обусловленной приемом салуретиков
• Кратковременное предоперационное лечение первичного гиперальдостеронизма при альдостеронпродуцирующей аденоме надпочечников
• Длительная поддерживающая терапия при противопоказании к хирургическому лечению или в случае отказа от него при первичном гиперальдостеронизме, связанном с двухсторонней гиперплазией коры надпочечников, или при недостаточной эффективности оперативного лечения альдостеронпродуцирующей аденомы
• Миастения, являющаяся противопоказанием к приему других диуретических препаратов (как вспомогательное лекарственное средство)
• Синдром поликистозных яичников и предменструальный синдром
АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Спиронолактон в лечении хронической сердечной недостаточности

С конца 1960-х годов спиронолактон в дозировках 25-150 мг/сут использовался в клинической практике как калийсберегающий диуретик и применялся непосредственно в качестве диуретического средства при отеках различного генеза, а также в качестве антигипертензивного средства [5].

Гораздо позже, уже в 1980-е годы, было доказано наличие альдостероновых рецепторов в миокарде и в эндотелии сосудов. Рядом авторов было продемонстрировано, что хроническая активация миокардиальных рецепторов сопровождается развитием фиброза и ремоделированием миокарда, что лежит в основе снижения фракции выброса и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. При этом гиперальдостеронемия продемонстрировала негативное влияние на выживаемость больных, как из-за

прогрессирования декомпенсации ХСН, так и за счет увеличения риска внезапной (аритмической) смерти [7, 8]. Доказано, что повышенный уровень альдостерона является фактором, обуславливающим ухудшение прогноза больных с ХСН, поэтому с конца 1980-х гг. спиронолактон, блокирующий основные негативные эффекты альдостерона, прочно занял свое место в лечении ХСН [7, 8].

Помимо хорошо известного действия альдостерона на почки данный гормон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы; увеличивает свободно-радикальное окисление, что обуславливает развитие воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза. Биологическое взаимодействие альдостерона с рецептором опосредуется избирательной экспрессией различных белков, которая зависит от взаимодействия многих транскрипционных и трансляционных механизмов [10]. Наряду с хорошо известными геномными эффектами альдостерона имеются данные и о негеномных эффектах, которые проявляются в быстром (в течение нескольких минут) действии альдостерона в соответствующих тканях [11].

Хроническая гиперактивация эндотелиальных рецепторов альдостерона ведет к ремоделированию сосудов за счет стойкого спазма сосудов резистивного типа, гипертрофии их мышечного слоя и гиперплазии эндотелия, что усугубляет нарушения микроциркуляции во внутренних органах. Блокада же альдостероновых рецепторов оказывает кардио- и вазопротективное действие [7, 8, 12, 13]. Поэтому спиронолактон, применяемый в дозах 25-100 мг/сут, длительное время оставался на лидирующих позициях и в лечении системных артериальных гипертензий, особенно, являющихся следствием первичного гиперальдостеронизма, либо протекающих с явлениями вторичного повышения уровня альдостерона вследствие гиперактивации РААС.

Поступая в печень, спиронолактон быстро в ней метаболизируется до активных метаболитов, которые и определяют его свойства. На основе одного из подобных метаболитов создан препарат канренон, который в настоящее время в России не зарегистрирован [7].

В 1980-1990-е годы, после широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – новых препаратов, обладающих как гипотензивными, так и выраженными нейрогуморальными эффектами, в том числе направленными на снижение синтеза альдостерона, целесообразность применения спиронолактона оказалась поставленной под сомнение. Основную клиническую проблему в применении антагонистов альдостерона представляли повышенный риск развития гиперкалиемии и ухудшение функции почек, что подтвердили результаты исследования CONSENSUS [14]. Комби-

нация спиронолактона и эналаприла увеличивала риск гиперкалиемии в 3 раза и повышение креатинина в 2,3 раза по сравнению с плацебо. На этом основании был сделан вывод об опасности совместного применения ингибиторов АПФ и спиронолактона, а вопрос о выборе препарата при лечении больных ХСН был решен в пользу ингибитора АПФ.

Однако дальнейшие исследования поколебали эту точку зрения. Во-первых, были открыты новые АПФ-независимые пути образования ангиотензина II (химазы и другие ферменты), которые не могут полностью блокироваться применением ингибиторов АПФ. Именно этот эффект уменьшения способности ингибиторов АПФ снижать секрецию альдостерона, описанный В.Ю. Мареевым и соавт. (1990), получил название «феномена выскальзывания блокады» [15].

Кроме того, в условиях длительного применения ингибиторов АПФ у больных ХСН активируются альтернативные пути стимуляции синтеза альдостерона, не связанные с ангиотензином II, а опосредованные эндотелином, антидиуретическим гормоном, гистамином, кортикотропином, а также ионами калия и магния. Выявление указанных дополнительных активаторов синтеза альдостерона послужило доказательной базой, проливающей свет на механизмы недостаточного контроля уровня альдостерона изолированно ингибиторами АПФ без дополнительного назначения спиронолактона. Оно же стало обоснованием целесообразности применения малых доз спиронолактона (25-50 мг/сут) в комбинации с ингибитором АПФ для более полной нейрогуморальной блокады при длительном лечении больных с ХСН [10, 15].

Клинически достоверность этой гипотезы была подтверждена результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study; 2000 г.), в которое были включены более 1600 больных, получавших спиронолактон (в суточной дозе 25-50 мг, среднем - 27 мг/сут) или плацебо в дополнение к терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами. Результаты 3-х летнего наблюдения было доказано, что применение спиронолактона позволяет достоверно снизить риск смерти на 27% (от прогрессирования ХСН – на 28,4%, внезапной смерти – на 25,5%), общее число госпитализаций – на 17,7%, а госпитализаций в результате декомпенсации ХСН – на 30,4% (рис. 1) [16-17].

Спиронолактон продемонстрировал свою эффективность и у больных с начальными проявлениями ХСН (рис. 2).

В течение всего времени наблюдения уровень калия в плазме крови у больных значимо не изменялся, а эффективность спиронолактона сохранялась при исходном уровне калия как выше, так и ниже медианы – 4,2

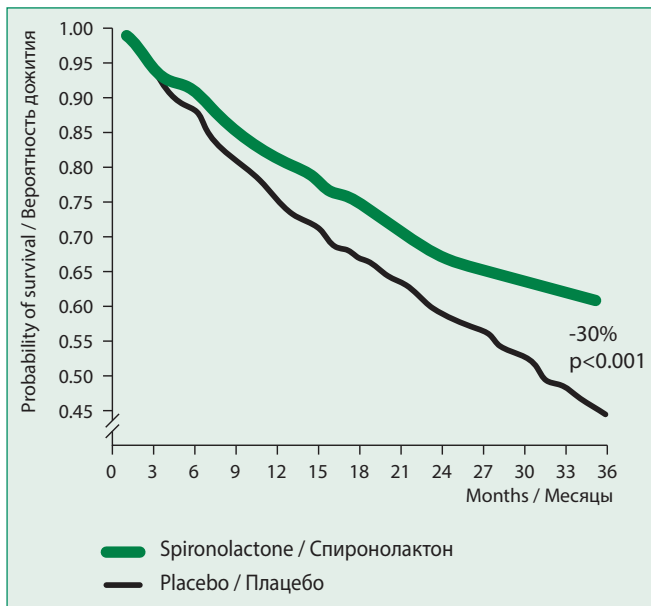


Figure 1. Decrease in mortality of patients with CHF class III-IV (NYHA) during treatment with spironolactone [adapted from 17]

Рисунок 1. Снижение смертности больных ХСН III-IV ФК (NYHA) на фоне приема спиронолактона [адаптировано из 17]

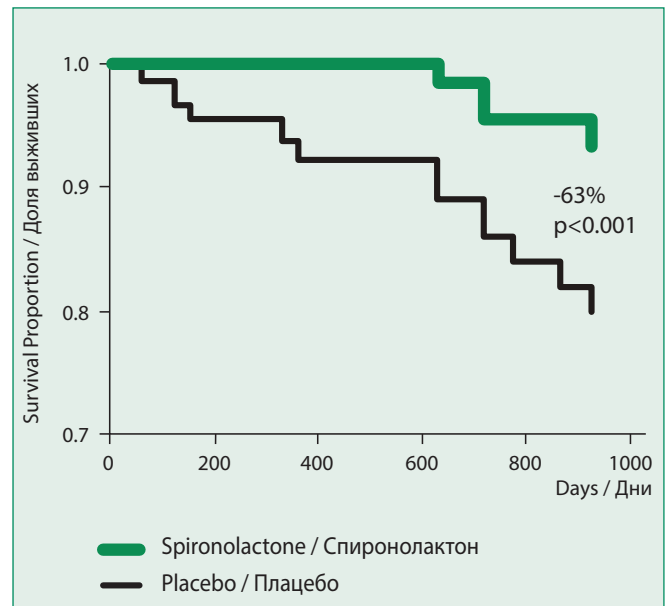


Figure 2. Effect of spironolactone on the survival of patients with CHF class 1-2 (NYHA) [adapted from 18]

Рисунок 2. Влияние спиронолактона на выживаемость больных ХСН 1-2 ФК (NYHA) [адаптировано из 18]

мэкв/л. Единственным значимым побочным эффектом терапии антагонистом альдостерона были проявления его антиандрогенных и прогестагенных свойств, приведшие к развитию гинекомастии у 8,5% больных (против 1,2% в группе плацебо) [17].

Попытки уменьшить риск антиандрогенных побочных эффектов от применения антагонистов альдостерона привели к созданию новой молекулы, обладающей свойством блокады рецепторов к альдостерону – эплеренона. Принципиальным отличием структуры эплеренона от спиронолактона является замещение карбоксиметильной группы при атоме углерода 17, что заметно снижает его аффинность к другим стероидным рецепторам по сравнению со спиронолактоном и обеспечивает малую вероятность возникновения побочных эффектов, в частности, гинекомастии. Рекомендуемая начальная доза эплеренона составляет 50 мг перорально 1 р/сут, возможно повышение дозы до 50 мг 2 р/сут. Повышение суточной дозы более 100 мг не рекомендуется в связи с увеличением риска гиперкалиемии. В клинических исследованиях применение эплеренона в дозах 50-200 мг/сут значительно снижало систолическое и диастолическое АД, а эффективность его сохранялась в течение всего интервала до очередного приема. Эффект эплеренона не зависел от возраста, пола или расы пациентов за одним исключением – при низкорениновой гипертензии снижение АД у пациентов негроидной расы было выражено в меньшей степени, чем у других пациентов [7, 19].

Клиническим исследованием EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было доказано, что назначение блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона на 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<30%) приводило к уменьшению у них общей смертности, преимущественно за счет снижения риска внезапной смерти [20]. Исследование EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients: Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) было установлено положительное влияние эплеренона на частоту повторных госпитализаций, снижение относительного риска смертности от сердечно-сосудистых причин у больных с умеренными проявлениями ХСН [21]. Однако сравнение эффективности спиронолактона и эплеренона не выявило преимуществ последнего по уменьшению общей и сердечно-сосудистой смертности. В частности, число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 летального исхода от любых причин или от сердечно-сосудистых причин, было меньше в случае применения спиронолактона по сравнению с эплереноном (рис. 3) [16, 20-21].

Спиронолактон в лечении артериальной гипертензии

Исторически, сразу после первого описания Джеромом Коном (J. Cohn) в 1955 г. случая первичного гиперальдостеронизма, спиронолактон стал препаратом выбора при лечении этого гетерогенного по своей

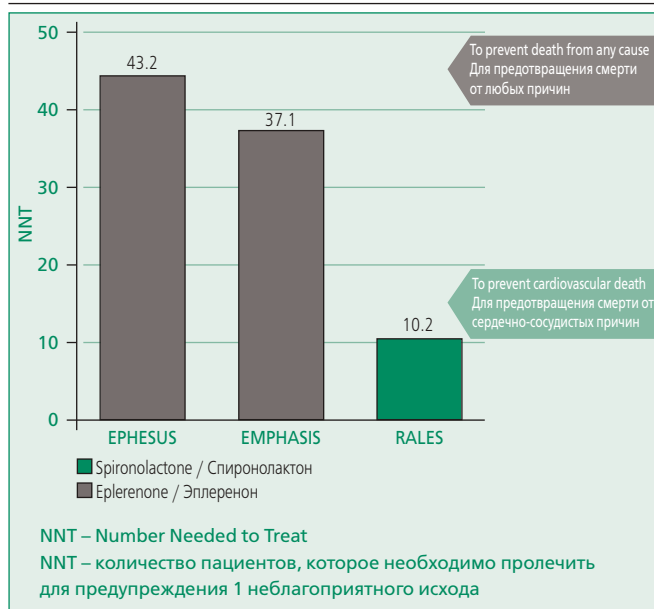


Figure 3. The number needed to treat patients to prevent 1 lethal case

Рисунок 3. Количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 летального случая

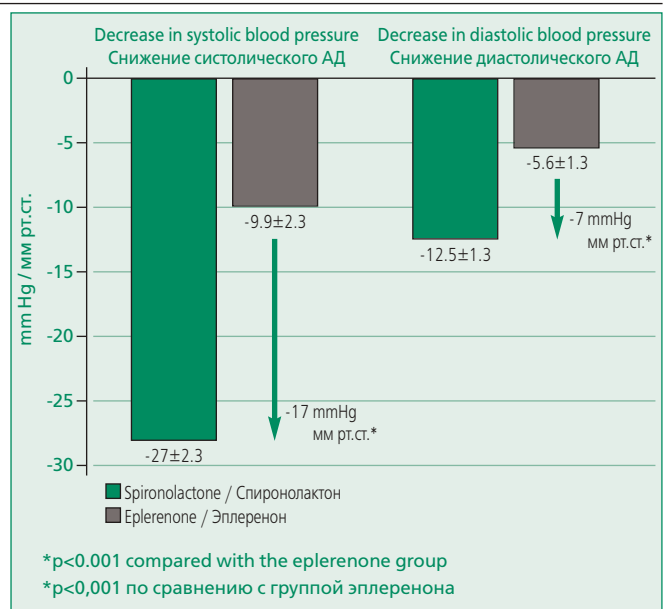


Figure 4. Comparison of the hypotensive effect of spironolactone and eplerenone in patients with primary hyperaldosteronism [adapted from 24]

Рисунок 4. Сравнение гипотензивного эффекта спиронолактона и эплеренона у больных первичным гиперальдостеронизмом [адаптировано из 24]

природе заболевания. В рамках синдрома первичного гиперальдостеронизма выделяют следующие нозологические формы:

- Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (встречается в 40-80% случаев).
- Идиопатический гиперальдостеронизм – двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия (в том числе микро- и макроаденоматоз) (встречается у 20-60% больных)
- Односторонняя надпочечниковая гиперплазия
- Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
- Альдостеронпродуцирующая карцинома
- Альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, кишечник и др.).

Следует помнить, что решение о тактике ведения больных с первичным гиперальдостеронизмом принимается только после сопоставления структурных изменений надпочечников и их функциональной активности. Так, радикальным средством лечения альдостерон-продуцирующих аденом надпочечников считается хирургическое лечение, однако лишь 50-70% больных в послеоперационном периоде достигают стойкой нормализации или значительного снижения АД [22]. Согласно «Рекомендациям ESH/ESC по лечению артериальной гипертензии (2013)» пациентам с аденомами надпочечника на этапе предоперационной подготовки при отсутствии нормализации уровня АД

больным, подвергшимся односторонней аденэктомии, а также в случаях первичного альдостеронизма, обусловленного двусторонней гиперплазией коры надпочечников назначают спиронолактон в дозе 12,5-25 мг/сут однократно с последующим повышением дозы до 100 мг и более до достижения минимально эффективной дозы [23]. Во избежание развития побочных эффектов, риски которых возрастают с повышением дозы спиронолактона, назначается комбинированная терапия с антагонистами кальция и небольшими дозами тиазидных диуретиков, триамтерена или амилорида [23]. Прием эплеренона при первичном гиперальдостеронизме сопровождается меньшей частотой побочных эффектов, но и меньшей антигипертензивной эффективностью, так как его антагонистическая активность к альдостероновым рецепторам составляет лишь 60% от таковой спиронолактона (рис. 4) [23-24].

Спиронолактон остается одним из важнейших компонентов терапии резистентной артериальной гипертензии. В исследовании PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) именно он в сравнении с доксазозином и бисопрололом продемонстрировал максимальную гипотензивную эффективность, будучи добавленным в качестве оптимизации лечения больным, принимающим 3-компонентную комбинацию из ингибитора АПФ (или блокатора рецепторов к ангиотензину), антагониста кальция и диуретика в максимальных терапевтических дозировках (рис. 5) [25].

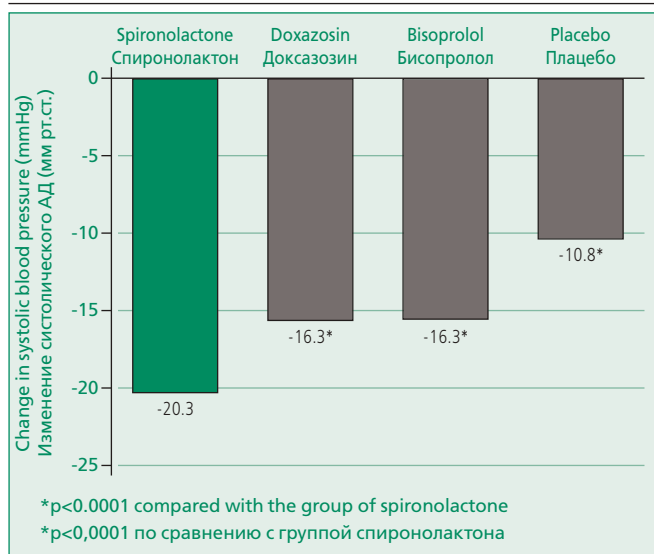


Figure 5. Comparison of the decrease in systolic blood pressure (change from baseline) [adapted from 25]

Рисунок 5. Сравнение снижения систолического артериального давления (изменение по отношению к исходному уровню) [адаптировано из 25]

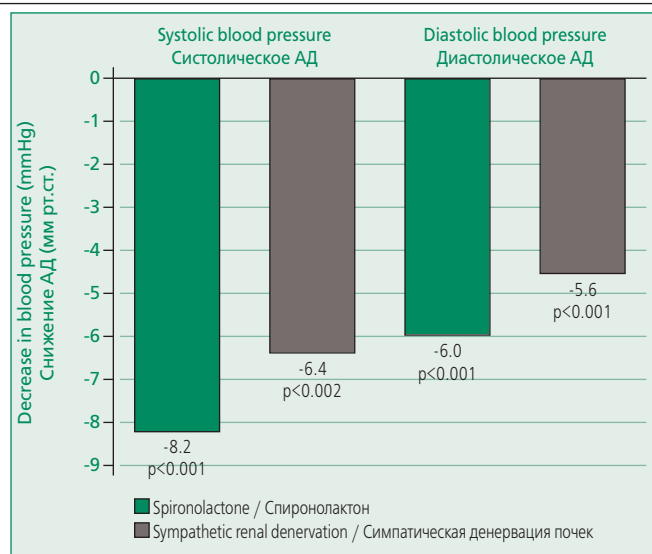


Figure 6. Reduction of systolic and diastolic blood pressure in patients with resistant hypertension after a year of use of spironolactone or one year after sympathetic renal denervation [adapted from 27]

Рисунок 6. Снижение систолического и диастолического АД у пациентов с резистентной АГ через год приема спиронолактона или через год после симпатической денервации почек [адаптировано из 27]

Препарат оказался эффективным и безопасным у отдельных групп пациентов с плохо контролируемой АГ, например, при синдроме ночного апноэ, ожирении и хронической болезни почек [26].

Представляется интересным и тот факт, что у больных с истинной резистентной гипертензией мощность гипотензивного воздействия спиронолактона превосходила таковую при симпатической денервации почек (рис. 6) [27].

Наряду с высокой эффективностью при системных артериальных гипертензиях спиронолактон широко используется как средство лечения «локальной» гипертензии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом, у больных с портальными циррозами печени. В комбинации с нитратами и неселективными бета-адреноблокаторами спиронолактон значительно снижает давление в системе v.portae, уменьшая риск развития и прогрессирования варикозного расширения вен пищевода и связанных с ним фатальных кровотечений. В качестве диуретика препарат может использоваться как в виде монотерапии (при начальных явлениях асцита), так и в качестве одного из компонентов диуретической терапии при наличии выраженного или рефрактерного отечно-асцитического синдрома. Комбинация спиронолактона с петлевыми диуретиками не только усиливает диуретический эффект последних, позволяя снизить дозу салуретика, но и предупреждает развитие электролитных нарушений [28].

У больных циррозом печени с умеренной и выраженной портальной гипертензией возможно начало лечения курсами антагонистов альдостерона еще до формирования асцита в минимальных (25-50 мг/сут), не изменяющих диурез дозировках в качестве нейрогуморального модулятора, однако данная точка зрения является авторской и не подтверждена опубликованными данными, что, однако, требует дополнительных клинических испытаний. В период декомпенсации цирроза печени спиронолактон назначается в высоких дозах (100-300 мг, однократно утром или в два приема утром и в обед) на период 1-3 нед до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена [28]. Аналогичной схемы назначения препарата следует придерживаться при его назначении в случаях асцита, обусловленного злокачественными новообразованиями в брюшной полости, хирургическое лечение которых по тем или иным причинам не представляется возможным.

Закключение

Несмотря на появление новых препаратов, обладающих способностью блокировать эффекты РААС, или с иными механизмами гипотензивного действия, спиронолактон не только не утратил своих позиций, а продолжает демонстрировать эффективность в различных клинических ситуациях. Более того, с 2006 г. во всем мире можно наблюдать «ренессанс» спиронолактона.

В последние годы появились данные об иммуномодулирующих, противовоспалительных, противовирусных, нейро- и нефропротективных и антиаритмических эффектах препарата, требующих дальнейшего изучения [29-33].

References / Литература

1. DeGennes L, Deltour G. Aldosterone, a new adrenocortical steroid. *Presse Med.* 1954;62(85):1751-2.
2. Iudaev N.A. New steroid hormone of the adrenal cortex aldosterone (electrocortin). *Problemy Endokrinologii i Gormonoterapii.* 1955;1(1):118-20. (In Russ.) [Юдаев Н.А. Новый стероидный гормон коры надпочечников альдостерон (электрокортин). *Проблемы Эндокринологии и Гормонотерапии.* 1955;1(1):118-20].
3. Kagawa C.M., Van Arman C.G. Effects of cortisone and hydrocortisone on sodium excretion in adrenalectomized rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;94(4):683-6.
4. Kagawa C.M., Sturtevant F.M., Van Arman C.G. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1959;126(2):123-30.
5. Bolte E., Verdy M., Marc-Aurele J. et al. Studies on New Diuretic Compounds: Spirolactone and Chlothiazide. *Can Med Assoc J.* 1958;79(11):881-8.
6. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991;83(6):1849-65.
7. Giljarevskij S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. The role of aldosterone-receptor antagonists in prevention and treatment of heart and kidney disease: actuality and promises. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2014;23:1689-98. (In Russ.) [Гильяревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *Русский Медицинский Журнал.* 2014;23:1689-98].
8. Sabbadin C., Calò L.A., Armanini D. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation. *G Ital Nefrol.* 2016;33Suppl 66:33.
9. Sica D.A. Spironolactone: an old friend rediscovered. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(7):467-9.
10. Funder J.W. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:129-38.
11. Funder J.W. Minireview: aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinol.* 2006;147:5564-7.
12. Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J.* 1995;16 Suppl N:98-102.
13. Ramires F.J., Mansur A., Coelho O. et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85(10):1207-11.
14. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35.
15. Mareev V.Ju. Guidelines for the rational management of heart failure. *Consilium Medicum.* 1999;3:138-42. (In Russ.) [Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 1999;3:138-42].
16. Zannad F., Alla F., Douset B. et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES) Rales Investigators. *Circulation.* 2000;102:2700-6.
17. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy N2, Director of the University Clinic №4, Sechenov First Moscow State Medical University

Natalya A. Dragomiretskaya - MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy N2, Sechenov First Moscow State Medical University

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

Disclosures. Help to publish of the article provided Gideon Richter company, but it did not affect his own opinion of the authors.

18. Vizzardi E., Nodari S., Caretta G., et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2014;347(4):271-6.
19. Muldowney J.A. 3rd, Schoenhard J.A., Bengt C.D. The clinical pharmacology of eplerenone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(4):425-32.
20. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study.* *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87.
21. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364(1):11-21.
22. Podzolkov V.I., Rodionov A.V. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. *Arterialnaya Gipertenziya.* 2004;10(2):109-14. (In Russ.) [Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. *Артериальная Гипертензия.* 2004;10(2):109-14].
23. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38.
24. Parthasarathy K.H., Menard J., White W.B. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2011;29:980-90.
25. Williams B., MacDonald T.M., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059-68.
26. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M., et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgrad Med.* 2012;124(1):74-82.
27. Oliveras A., Armario P., Clarà A., et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVITA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2016;34(9):1863-71.
28. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(10):1237-48.
29. Verma D., Thompson J., Swaminathan S. Spironolactone blocks Epstein-Barr virus production by inhibiting EBV SM protein function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(13):3609-14.
30. Dinh Q.N., Young M.J., Evans M.A., et al. Aldosterone-induced oxidative stress and inflammation in the brain are mediated by the endothelial cell mineralocorticoid receptor. *Brain Res.* 2016;1637:146-53.
31. Bender S.B., DeMarco V.G., Padilla J., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2015;65(5):1082-8.
32. Esposito C.T., Varahan S., Jeyaraj D. et al. Spironolactone improves the arrhythmogenic substrate in heart failure by preventing ventricular electrical activation delays associated with myocardial interstitial fibrosis and inflammation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013; 24(7):806-12.
33. Beygui F., Vicaut E., Ecollan P., et al. Rationale for an early aldosterone blockade in acute myocardial infarction and design of the ALBATROSS trial. *Am Heart J.* 2010;160:642-8.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, директор Университетской клинической больницы №4, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Драгомирецкая Наталья Александровна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата

Сергей Юрьевич Марцевич*, Юлия Владимировна Лукина,
Наталья Петровна Кутишенко

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

В статье продолжается обсуждение вопроса о роли рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований в оценке эффективности и безопасности лекарственных средств в кардиологии. Более подробно освещен вопрос о возможности использования результатов неинтервенционных исследований в принятии решения о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные или неинтервенционные исследования, сравнение информативности в оценке результата.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):270-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274>

Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies

Sergey Yu. Martsevich*, Yulia V. Lukina, Natalia P. Kutishenko

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

The role of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies in evaluation of the efficacy and safety of drugs in cardiology is discussed. The possibility of using the results of non-interventional studies in accepting the decision to choose the most effective and safe drug is presented in more detail.

Keywords: randomized controlled trials, observational or non-interventional studies, comparison of informativeness in the evaluation of the result.

For citation: Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):270-274. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274

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

Received / Поступила: 07.04.2017

Accepted / Принята в печать: 10.04.2017

Медицина уже давно предоставляет практическому врачу большой набор лекарств (в том числе, близких по действию), среди которых врач должен выбрать препараты для лечения конкретного больного. Правда, с течением времени набор лекарств существенно меняется, меняются и способы подтверждения эффективности препарата. Как известно, доказательная медицина в настоящее время рассматривает рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) как самый высокий класс доказательства: именно результаты, полученные в РКИ, в первую очередь, становятся основой современных клинических рекомендаций – главного «руководства к действию» для практического врача [1]. На только что прошедшем очередном кон-

грессе Американской коллегии кардиологии значимости РКИ была посвящена специальная актовая лекция, названная в честь выдающегося американского кардиолога Е. Braunwald (Eugene Braunwald Lecture). Лекцию подготовил и прочитал главный редактор журнала *New England Journal of Medicine* J. Drazen, в которой он проследил историю развития РКИ и продемонстрировал совершенствование методов их проведения. Это еще раз подчеркнуло огромную значимость РКИ как наивысшего уровня доказательств в современной клинической медицине.

Однако данные доказательной медицины в виде РКИ далеко не всегда могут помочь в решении вопроса о предпочтительности одного препарата перед другим,

особенно, если речь идет о препаратах, близких по фармакологическим свойствам, т.е., как правило, о препаратах, относящихся к одному классу. Причина этого проста и заключается обычно в отсутствии РКИ, посвященных прямому сравнению таких препаратов между собой. Поскольку различия между близкими по свойствам препаратами могут быть минимальными, для выявления этих различий может потребоваться включение в РКИ огромного количества больных, причем успех в выявлении таких различий вовсе не гарантирован.

Именно из-за отсутствия РКИ по прямому сравнению эффективности и безопасности близких по действию препаратов возникает желание компенсировать недостаток таких данных самыми различными путями, в первую очередь, анализом крупных наблюдательных, или неинтервенционных, исследований (регистров и баз данных). Неинтервенционные исследования (или «исследования без вмешательства») направлены, в первую очередь, на изучение различных аспектов применения лекарственных препаратов в реальной клинической практике, при этом порядок их проведения ограничивается определенными методологическими подходами, а не конкретными научными целями: лекарственное средство назначается обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование [2]. Это является одним из ключевых отличий неинтервенционных исследований от РКИ, в которых четко обозначены научные цели и подходы для их решения [2,3]. С другой стороны, только регистры позволяют получить важную информацию о том, насколько активно внедряются результаты РКИ в реальную клиническую практику, как изменяется качество оказания медицинской помощи и ее соответствие клиническим рекомендациям [4].

В предыдущей публикации подробно рассказывалось о том, какие подходы используются для сравнения лекарственных препаратов по их влиянию на исходы заболевания при проведении неинтервенционных исследований. В целом эти подходы можно обозначить как имитацию проведения РКИ [5]. Наглядным примером являются попытки выявить наиболее эффективный и безопасный препарат, относящийся к группе новых оральных антикоагулянтов (НОАК), препаратов, относительно недавно появившихся на фармацевтическом рынке, предназначенных для профилактики тромбозов и эмболий, в первую очередь – при фибрилляции предсердий. На сегодняшний день таких препаратов на российском рынке три: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Каждый из этих препаратов

сравнивался с варфарином в крупных РКИ, проводившихся по принципу «non-inferiority», основной целью которого являлось подтверждение того, что новые препараты не уступают по эффективности и безопасности хорошо изученному варфарину [6-8].

РКИ по прямому сравнению НОАК между собой не проводились, поэтому с точки зрения доказательной медицины никакого вывода о первенстве какого-либо из этих препаратов во влиянии на исходы болезни делать нельзя [9]. Однако возникает соблазн восполнить отсутствие данных РКИ результатами наблюдательных исследований, с их помощью решить вопрос о том, какой из НОАК самый эффективный и самый безопасный. В принципе, можно заранее утверждать, что выводы, полученные в таких исследованиях, всегда будут иметь невысокий класс доказательства, так как наблюдательным исследованиям присущ целый ряд недостатков, на которых мы подробно останавливались ранее [5]. Соответственно, эти выводы не должны попадать в современные клинические рекомендации и напрямую влиять на практику применения препарата.

Следует отметить, что, как правило, авторы таких анализов сами указывают на их существенные методические ограничения. Так, Larsen и соавт., проанализировав данные так называемого Датского регистра с целью сравнения эффективности и безопасности трех НОАК, в обсуждении отмечают, что их исследование страдало всеми недостатками, присущими наблюдательным исследованиям. В первую очередь авторы упоминают о том, что не все факторы могли быть учтены при применении методики propensity score – ретроспективный метод подбора контрольной группы по индексу соответствия, что позволяет уменьшить систематическую ошибку при сравнительном анализе в наблюдательных исследованиях (по сути – это метод «псевдорандомизации», т.к. именно рандомизация позволяет минимизировать исходные различия между сравниваемыми группами). Упоминают они и о главном, с нашей точки зрения, факторе, который невозможно проанализировать в рамках регистра – предпочтениях врача при выборе конкретного лекарственного препарата. На последнем обстоятельстве остановимся более подробно [10,11].

На предпочтения врача в выборе лекарства влияет множество факторов, среди которых наиболее значительным, нередко, является информация, предоставляемая представителями фармацевтических компаний. Еще в 2007 г., проводя анкетирование врачей (терапевтов и кардиологов) четырех городов России – Москвы, Ярославля, Ростова-на-Дону и Волгограда, мы убедились в том, что при решении вопроса о выборе препарата более 50% из них в первую очередь учитывали информацию, полученную от представителей фармацевтических компаний [12]. Только что прове-

денное в России исследование Ipsos Health care показало, что медицинские представители фармацевтических компаний вышли в лидеры среди основных источников информации о лекарствах для врачей [13].

Не менее актуальной эта проблема является и за рубежом. В публикации в журнале JAMA приводятся цифры, что в США фармацевтические компании посредством их представителей тратят на каждого врача от 8000 до 13000\$ в год [14]. В этой же статье приводятся данные о том, что большинство опрошенных врачей считают, что представители фармацевтических компаний нередко отдают приоритет продвижению своего продукта в ущерб интересам больного. Значительная часть врачей считает, что медицинские представители часто используют неэтичные методы промоции препарата [14]. Тем не менее, большинство опрошенных в США врачей считает, что такая информация не может принципиально повлиять на их клиническую практику, хотя, с нашей точки зрения, есть немало оснований сомневаться в этом. Следует напомнить, что в РКИ с целью уменьшения влияния на их результаты ряда субъективных факторов как со стороны врача, так и со стороны пациента применяются известные обязательные методические подходы, такие как рандомизация, которая обеспечивает пациентам одинаковую возможность вне зависимости от предпочтения врача-исследователя (т.е. случайным образом) оказаться в той или иной группе лечения, а также использование «двойного слепого метода», который позволяет минимизировать преднамеренные искажения при оценке безопасности или эффективности проводимого лечения. Также необходимо отметить различия в полноте сбора анамнестических данных, в первую очередь, о наличии сопутствующих заболеваний, повышающих риск нежелательных явлений: нередко при ретроспективном анализе баз данных информация об основном заболевании ограничивается определенным временным периодом, в связи с чем ряд анамнестических сведений остается неизвестным или неучтенным – в отличие от РКИ, как правило, отличающихся тщательностью сбора и большей полнотой данных о пациентах [15, 16]. Нередка и ситуация с назначением препаратов «off-label» (не по показаниям, отраженным в официальной инструкции), что также может неблагоприятно отразиться на параметрах эффективности и безопасности лекарственного лечения [17]. Таким образом, отвечая на вопрос об учете факторов, влияющих на выбор врачом конкретного препарата, стоит отметить, что реальные причины до конца остаются неизвестными [16].

Еще одним, не менее значимым недостатком упомянутых выше анализов, является невозможность реально оценить такой важнейший фактор как приверженность больного к назначенному врачом лечению. Приверженность пациента в амбулаторной практике

включает три важных аспекта, во-первых: получение препарата и прием первой дозы, во-вторых: выполнение рекомендаций врача и прием препарата согласно сделанным назначениям в отношении дозы и кратности приема, и, в-третьих, четкое выполнение рекомендаций врача в течение всего времени, на которое было назначено лечение. Понятно, что приверженность больного назначенному врачом лечению и, в частности, соблюдению режима приема изучаемого препарата является одним из ключевых элементов, позволяющих связать полученный лечебный эффект с действием конкретного препарата [18]. Оценка приверженности к приему препарата в РКИ, как известно, является важнейшей частью таких исследований. Плохая приверженность назначенному лечению в РКИ может привести к определенным сомнениям в отношении интерпретации полученных результатов об эффективности и безопасности изучаемого препарата, что несет за собой серьезные последствия в виде недооценки пользы и вреда предлагаемого нового метода лечения. Не исключено, что методы и качество оценки приверженности в РКИ станут обязательным условием при решении вопроса о регистрации препарата или включении результатов РКИ в клинические рекомендации. В связи с этим подходы для оценки приверженности в РКИ постоянно совершенствуются, а плохая приверженность к приему изучаемого препарата в РКИ, как правило, является поводом для исключения больного из исследования [19]. Прямой опрос пациента во время визита к врачу, дневники регистрации приема препарата или подсчет возвращенного препарата являются крайне необъективными и ненадежными методами контроля приверженности пациента. Электронные методы, такие как регистрация по времени каждого открытия упаковки, мини-датчики, проглатываемые вместе с лекарственным препаратом, фото или видеозапись (передача информации о приеме препарата в чате), электронные дневники регистрации приема препарата могут предоставить более надежную информацию о соблюдении рекомендованного режима приема препарата. К сожалению, пока ни один из методов оценки приверженности в РКИ, проводимых в амбулаторно-поликлинических условиях, не может гарантировать 100% успех, особенно, когда выявляются факты неприверженности пациента [18, 20].

Совсем по-другому обстоит дело в регистрах и базах данных. Истинные данные о реальном приеме препарата больным в них отсутствуют. Приверженность больного назначенному лечению в зарубежных регистрах, как правило, оценивают с помощью подсчета дней «рецептурного покрытия» (proportion of days covered - PDC). При использовании данного метода рассчитывается пропорция между количеством дней, которое обеспечивается препаратом по реализованному

рецепту, и количеством дней до реализации следующего рецепта пациентом.

Метод подсчета дней «рецептурного покрытия» (PDC) используется, в основном, в зарубежных странах, в которых широко распространено льготное обеспечение лекарственными средствами по врачебным рецептам, и запрещена свободная продажа большинства медикаментов через аптечную сеть (только рецептурная).

Согласно интерпретации результатов данного диагностического метода хорошей считается приверженность более 80%, однако это достаточно условная цифра – при лечении хронической сердечной недостаточности, ВИЧ-инфекции, при оральной контрацепции такая приверженность недостаточна для обеспечения эффективной терапии, в то время как в ряде ситуаций (при применении пролонгированных препаратов) и более низкая приверженность способна обеспечить необходимый (достаточный) эффект лечения [21-24]. Очевидно, что, например, в случае с НОАК, обладающими относительно непродолжительным эффектом и не способных накапливаться в организме, невысокая приверженность к лечению может не только снизить эффективность терапии, но и представлять вполне конкретную опасность для больного [25].

Кроме этого, самый главный недостаток метода PDC заключается в том, что если препарат был получен по рецепту, это не значит, что он был принят с соблюдением всех врачебных рекомендаций (кратность, время приема и т.д.), и был принят вообще. Согласно сообщению ABDA (Федеральный союз аптечных ассоциаций Германии), каждый второй пациент при долгосрочной терапии принимает лекарственные препараты не в соответствии с врачебными рекомендациями [26,27]. По данным испанских ученых (проанализированы данные 1,6 млн пациентов, которым было выписано 2,9 млн рецептов), начальная неприверженность медикаментозному лечению (больной не получил препарат по выписанному рецепту) в среднем составила 17,6% (наивысшая – для анилидов (парацетамол) – 22,6%, наименьшая – для ингибиторов АПФ – 7,4% [28]. Согласно результатам другого подобного исследования (75,5 тысяч пациентов, около 200000 рецептов) первично были реализованы только 78% рецептов (для новых лекарственных препаратов – только 72%). Неприверженность, оцениваемая таким методом, была характерна, главным образом, для новых антигипертензивных, гиполипидемических и антидиабетических препаратов (28-31%) [29]. Поэтому отсутствие данных о реальной приверженности больного к назначенной терапии ставит под сомнение результат анализа любого наблюдательного исследования, в котором не проводилось специальной оценки приверженности назначенной терапии (в наблюдательных исследованиях это возможно лишь в том случае, если это исследование является

проспективным). Следует еще раз подчеркнуть, что в иерархии доказательств наблюдательные исследования, безусловно уступая ведущие позиции РКИ, различаются по уровню доказательности и между собой: проспективные наблюдательные исследования обладают большей доказательной способностью по сравнению с ретроспективными, т.к. такой дизайн помогает уменьшить систематическую ошибку. Результаты ретроспективных наблюдательных исследований следует оценивать с большой осторожностью [30].

Еще более спорным является вопрос о включении результатов наблюдательных исследований в мета-анализ. Учитывая большое количество ограничений, присущих ретроспективным наблюдательным исследованиям (особенно если речь идет об административных ресурсах при составлении баз данных), вызывают удивление попытки статистико-математического объединения результатов таких исследований с формулированием соответствующих выводов [30]. Так, в журнале *STROKE* в марте 2017 г. был опубликован системный обзор и метаанализ наблюдательных исследований НОАК и варфарина [31]. Не углубляясь в детали ограничений подобного рода анализов, в общем, и данной работы, в частности, стоит отметить один, на наш взгляд, главный недостаток – эффект суммирования неизбежных ошибок и ограничений ретроспективных анализов и накопления системной ошибки, присущей мета-анализам, что делает практически невозможным оценку правомерности полученных в них результатов [32].

Сказанное выше вовсе не исключает целесообразности проведения анализа эффективности лекарственных препаратов в рамках наблюдательных исследований. В ряде ситуаций оно является абсолютно необходимым, в первую очередь в тех случаях, когда с препаратом вообще не проводились РКИ [5] или когда существует необходимость подтвердить эффективность и безопасность препарата у категорий больных, не включавшихся в РКИ. Мы призываем лишь к крайне осторожной трактовке их результатов, с обязательным учетом методических ограничений наблюдательных исследований. В тех же случаях, когда речь идет о попытке сравнения эффективности и безопасности близких по действию препаратов, доказавших по отдельности свою эффективность и безопасность в крупных и хорошо спланированных РКИ, попытка выявить первенство одного из них с помощью наблюдательных исследований, с нашей точки зрения, обречена на неудачу.

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

Disclosures. Help to publish of the article provided Bayer company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. DiCenso A., Guyatt G., Ciliska D. Evidence-based nursing: a guide to clinical practice. Sydney: Elsevier Mosby; 2005.
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of c. 2001. Available at: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudalex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf. Checked by April 21, 2017.
3. On the circulation of medicines. Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010 N 61-FZ (edition of 02.06.2016). (In Russ.) [Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон РФ от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.06.2016)].
4. Gitt A.K., Bueno H., Danchin N., et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. Eur Heart J. 2010;31(5):525-9.
5. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomized clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy demonstrates the effectiveness of therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(5):567-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(5):567-73].
6. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
7. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
9. Tendera M., Syzd'Ch M., Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? Cardiol J. 2012;19(1):4-10.
10. Larsen T.B., Skjæth F., Nielsen P.B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189.
11. Nielsen P.B., Skjæth F., Snygaard M., et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017;356:j510.
12. Oganessian N.S., Dmitrieva N.A., Kochetkov A.M., Martsevich S.Yu. Features of diagnosis and secondary prevention of arterial hypertension according to the results of a survey of doctors. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2006; (2): 37-43. (In Russ.) [Оганесян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2006;(2):37-43].
13. Ipsos Health care: Medical representatives have become leaders among the main sources of information about medicines for doctors. Farmatsevticheskiy Vestnik. 2017;(19.01.2017). Available at <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/ipsos-healthcare-medpredstaviteli-vyshli-v-lideriy-sredi-osnovnykh-istochnikov-informatsii.html>. Checked by April 21, 2017 (In Russ.) [Ipsos Health care: медпредставители вышли в лидеры среди основных источников информации о лекарствах для врачей. Фармацевтический Вестник. 2017;(19.01.2017). Доступно на: <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/lenta/obzory/ipsos-healthcare-medpredstaviteli-vyshli-v-lideriy-sredi-osnovnykh-istochnikov-informatsii.html>. Проверено 21.04.2017].
14. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA. 2000;283(3):373-80.
15. Granger C.B., Gersh B.J. Clinical trials and registries in cardiovascular disease: competitive or complementary? Eur Heart J. 2010;31(5):520-1.
16. Graham D.J., Reichman M.E., Werneck M., et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131(2):157-64.
17. Lindell-Osuagwu L., Korhonen M.J., Saano S., et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. J Clin Pharm Ther. 2009;34(3):277-287.
18. Breckenridge A., Aronson J.K., Blaschke T.F., et al. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(3):149-50.
19. Warren S.R., Raich D.W., Campbell H.M., et al. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. Clin Trials. 2013;10(3):441-8.
20. Vrijens B., Urquhart J. Methods for Measuring, Enhancing, and Accounting for Medication Adherence in Clinical Trials. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(6):617-26.
21. Volskaya E.A. Patient compliance. Review of trends in research. Remedium. 2013;(11):6-15. (In Russ.) [Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях. Ремедиум. 2013;(11):6-15].
22. Ellis S., Shumaker S., Sieber W., Rand C. Adherence to pharmacological interventions. Current trends and future directions. The Pharmacological Intervention Working Group. Control Clin Trials. 2000;21(5 Suppl):218S-25S.
23. Urquhart J. How much compliance is enough? Pharm Res. 1996;13(1):10-1.
24. Wu J.R., Moser D.K., De Jong M.J., et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. Am Heart J. 2009;157(2):285-91.
25. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? J Thromb Haemost. 2013;11(2):390-4.
26. German pharmacies - figures, data, facts 2016. ABDA - Fed Union Ger Assoc Pharm. 2016. Available at: https://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF_2016/ABDA_ZDF_2016_Brosch_eng-lish.pdf. Checked by April 21, 2017.
27. Talks with pharmacists improve the patient's therapy. ABDA - Fed Union Ger Assoc Pharm. 2016. Available at: <https://www.abda.de/pressemitteilung/artikel/gespraeche-mit-apothekern-verbessern-therapie-treue-der-patienten/>. Checked by April 21, 2017.
28. Aznar-Lou I., Fernandez A., Gil-Girbau M., et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. Br J Clin Pharmacol. 2017 Feb 23. doi: 10.1111/bcp.13215. [Epub ahead of print]
29. Fischer M.A., Stedman M.R., Li J., et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. J Gen Intern Med. 2010;25(4):284-90.
30. Hemkens L.G., Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P.A. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. CMAJ. 2016;188(8):E158-E164.
31. Bai Y., Deng H., Shantsila A., Lip G.Y.H. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Stroke. 2017;48(4):970-6.
32. Shrier I., Boivin J.F., Steele R.J., et al. Should meta-analyses of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. Am J Epidemiol. 2007;166(10):1203-9.

About the Authors:

Sergey Y. Martsevich - MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

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

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

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

Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий

Елена Андреевна Ушкалова*, Сергей Кенсаринович Зырянов,
Екатерина Владимировна Думченко

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

Пожилой возраст – наиболее важный и независимый фактор риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Доля больных с ФП в возрасте 65-85 лет достигает 70%, а средний возраст пациентов с ФП составляет 75 лет. Антитромботическая терапия у пожилых затруднена в силу ряда причин. С одной стороны, у пожилых повышен риск развития системной эмболии и инсульта, а также фатальных исходов инсульта по сравнению с более молодыми пациентами. С другой стороны, у пожилых пациентов повышен риск кровотечений. Кроме того, они страдают сопутствующими заболеваниями и получают препараты, которые могут вступать во взаимодействия с антитромботическими средствами. В статье обсуждаются шкалы, применяемые для оценки риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений и общие подходы к антитромботической терапии у пожилых пациентов.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, пожилые, оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):275-283. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283>

Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation

Elena A. Ushkalova*, Sergei K. Zyryanov, Ekaterina V. Dumchenko

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

Advanced age is the most important and independent risk factor for the development of atrial fibrillation (AF). The proportion of patients with AF at the age of 65-85 years reaches 70%, and average age of patients with AF is 75 years. Antithrombotic therapy of AF in the elderly is challenging for several reasons. On the one hand, elderly patients are at an increased risk of systemic embolism and stroke and fatal outcomes of stroke are higher in the elderly compared with these in the younger patients. On the other hand, elderly are at an increased risk of bleeding. In addition, they have important comorbidities and are treated with drugs that can interact with antithrombotic agents. The article discusses tools used to assess risks of thromboembolic and hemorrhagic complications and general approaches to antithrombotic treatment of elderly patients.

Keywords: antithrombotic therapy, atrial fibrillation, elderly, assessment of risk of thromboembolic and hemorrhagic complications.

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Approaches to Antithrombotic Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):275-283. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eushk@yandex.ru

Received / Поступила: 30.11.2016

Accepted / Принята в печать: 19.12.2016

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самый часто встречающийся вид сердечной аритмии, распространенность которой значительно увеличивается с возрастом. Согласно данным эпидемиологических исследований у лиц старше 80 лет она достигает 15-20% по сравнению с <0,1% у лиц моложе 40 лет [1,2]. Возможно, что реальная распространенность ФП еще выше, так как методы, применяемые в эпидемиологических исследованиях, недостаточно выявляют пароксизмальную форму ФП [3].

По данным Фремингемского исследования распространенность и частота ФП удваиваются каждое десятилетие после 50 лет [4]. Например, среди мужчин 75-79 лет распространенность ФП в 2 раза превышает таковую среди мужчин в возрасте 65-69 лет и в 5 раз – в возрасте 55-59 лет [5]. Доля лиц 65-85 лет среди пациентов с ФП достигает 70%, а средний возраст больных составляет 75 лет [6,7]. В связи с постарением населения встречаемость ФП продолжает расти – если в 1990 г. она составляла в мире 60,7 на 100000 человек-лет среди мужчин и 43,8 – среди женщин, то в

2010 г. эти показатели составили 77,5 и 59,5, соответственно, причем в экономически развитых странах они были выше средних [5]. У лиц в возрасте ≥ 80 лет частота ФП достигает 20,7/1000 населения в год [8, 9]. К 2060 г. в странах Европы и Северной Америки прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП в 2-3 раза [10].

В России распространенность ФП в общей популяции составляет 3,2-5,7 на 1000 населения, максимальная (19,7 на 1000 пациентов) – в возрастной группе 70-79 лет [11].

Смертность больных с ФП увеличилась в мире в период с 1990 г. по 2010 г. в 2 раза среди мужчин, и в 1,9 раза – среди женщин [5].

Факторы риска развития фибрилляции предсердий в пожилом возрасте

Валидизированные факторы риска развития ФП в пожилом возрасте представлены в табл. 1. Наиболее важным и независимым фактором риска является сам пожилой возраст [11]. Старение сопровождается дилатацией предсердия вследствие снижения эластичности стенки левого желудочка, расширением легочных вен, фиброзом ткани предсердий, постепенной потерей мышечных волокон и накоплением генетических мутаций в митохондриальной ДНК предсердий [12]. Возрастные структурные, клеточные и молекулярные изменения вызывают электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердия, предрасполагающее к развитию ФП. Кроме того, в пожилом возрасте значительно увеличивается распространенность сопутствующих заболеваний, являющихся факторами риска развития ФП. Однако выявленное в Фремингемском исследовании удвоение частоты ФП с каждым десятилетием жизни после 50 лет не зависело от наличия коморбидности [4].

Важным фактором риска является сердечная недостаточность. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы одновременно предрасполагают к развитию как ФП, так и хронической сердечной недоста-

точности (ХСН). Кроме того, ФП способствует развитию ХСН, а ХСН – развитию ФП, что в итоге приводит к формированию порочного круга [13]. Риск развития ХСН у пациентов с ФП повышен в 3 раза по сравнению с лицами без данного заболевания [14], а распространенность ФП среди больных с ХСН возрастает по мере увеличения тяжести последней, и составляет у пациентов с I классом ХСН по Нью-Йоркской классификации 4-5%, с II-III классом – 10-27%, IV классом – 50% [15, 16]. В Фремингемском исследовании ФП являлась причиной 14% смертей, возникающих в первые несколько мес после установления диагноза ХСН [17].

Риск развития ФП также повышается у пожилых больных с артериальной гипертензией (АГ), заболеваниями сердечных клапанов, сахарным диабетом и перенесших инфаркт миокарда. Валидизированным фактором риска является мужской пол, однако в связи с большей продолжительностью жизни у женщин среди самых пожилых больных преобладают лица женского пола [6].

К факторам риска, требующим дальнейшей валидации, относятся ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, субклинический гипертиреоз, хроническое обструктивное заболевание легких, хроническая болезнь почек, воспаление, повышенное потребление алкоголя и некоторые другие [12, 18].

Особенности клинических проявлений и течения фибрилляции предсердий у пожилых

У пожилых пациентов значительно чаще, чем у лиц среднего возраста встречается постоянная, а не пароксизмальная форма ФП, которая в 25-40% случаев имеет «немое» (бессимптомное или субклиническое) течение [19, 20] и проявляется повышенной утомляемостью, ухудшением сердечной недостаточности и/или стенокардии, развитием инсульта [12]. Диагноз ФП часто устанавливается пожилым людям случайно при обследовании по другому поводу, например, ХСН или тромбоэмболических осложнений [13].

Осложнения ФП в пожилом возрасте возникают чаще, чем в среднем, отличаются большей тяжестью и чаще приводят к летальным исходам [21]. Самыми распространенными среди них являются инсульт и симптоматическая ХСН [13]. К факторам, ассоциирующим с наиболее высоким риском развития инсульта у больных ФП, относятся тромбоэмболия в анамнезе (инсульт, транзиторная ишемическая атака [ТИА] или системная эмболия), а также ревматический стеноз митрального клапана [22]. Риск развития инсульта при ФП колеблется от менее 1% до более 18% в год и зависит от формы заболевания (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) и наличия факторов риска [23].

Значение возраста в качестве независимого фактора риска развития инсульта при ФП было подтверждено

Table 1. Validated risk factors for AF in old age [adapted from 12]

Таблица 1. Валидизированные факторы риска развития ФП в пожилом возрасте [адаптировано из 12]

Факторы риска	Отношение рисков
Возраст	1,03-5,9 в год
Мужской пол	1,5-2,7
Хроническая сердечная недостаточность	1,4-7,7
Клапанная болезнь сердца	1,8-3,2
Артериальная гипертензия	1,1-2,7
Сахарный диабет	1,4-2,2
Инфаркт миокарда	1,4-2,6
Генетические факторы	1,1-1,9

в 12 из 17 целенаправленных исследований [24]. Обобщенные результаты 5 РКИ предполагают, что относительный риск инсульта у больных ФП повышается с каждым десятилетием жизни в 1,5 раза [25]. Риск инсульта и системной эмболии резко возрастает после 75 лет [26]. У лиц в возрасте 65-74 лет без дополнительных факторов риска частота инсульта составляет около 2% в год [76], ≥75 лет – превышает 4% в год, достигает 24% в возрасте 80-89 лет, и 35% – старше 90 лет по сравнению с 1,5% у пациентов 50-59 лет [2,14,15,28]. С возрастом также повышается риск кровотечений и летальных исходов [26]. 80% инсультов у пациентов пожилого возраста являются ишемическими и 20% – геморрагическими [27].

Возраст ≥75 лет считается более неблагоприятным прогностическим фактором при ФП с точки зрения развития инсульта и смертности, чем АГ, сахарный диабет или ХСН [1, 28], а смертность в этой возрастной группе составляет 18,2% [29]. Значение возраста ≥75 в качестве одного из самых важных факторов риска развития инсульта отражено и в самой широко применяемой шкале для оценки риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc, где ему присвоено 2 балла (табл. 2).

Наряду с возрастом важным фактором развития инсульта у пожилых является коморбидность, особенно, инсульт или ТИА в анамнезе, АГ и СД [25]. Абсолютный риск развития инсульта у больных ФП, не получающих антитромботическую терапию, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, составляет 6-9% в год, АГ – 1,5-3%, СД – 2-3,5% [25]. Риск возникновения инсульта также повышается (в 1,49 раза) у пациентов с ФП, перенесших внутримозговое кровоизлияние [23].

Мощным предиктором развития инсульта и системной эмболии при неклапанной ФП является нарушение функции почек, которое часто встречается у пациентов пожилого и, особенно, старческого возраста [30, 31]. При снижении клиренса креатинина на 10 мл/мин риск развития инсульта повышается на 12% [31], а наличие хронической болезни почек, согласно результатам мета-анализа 19 исследований, ассоциируется почти с 50%-ным повышением риска тромбоэмболии [30]. Почечная недостаточность повышает риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений у пациентов с ФП [32] и является независимым фактором риска развития внутримозгового кровоизлияния [23]. Этот риск еще в большей степени повышается, ко-

Table 2. Scales for assessing the risk of thromboembolic complications in patients with AF [39, 46]
Таблица 2. Шкалы для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных ФП [39, 46]

Шкала оценки риска инсульта у больных с ФП (CHA ₂ DS ₂)		Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП (CHA ₂ DS ₂ -VASc)		Шкала оценки риска инсульта ATRIA		
Факторы риска	Баллы	Факторы риска	Баллы	Факторы риска	Баллы	
					у пациентов без инсульта в анамнезе	у пациентов с инсультом в анамнезе
Инсульт/ТИА в анамнезе	2	Инсульт/ТИА в анамнезе/Тромбоэмболия	2	Возраст ≥85	6	9
Возраст >75 лет	1	Возраст 65-74 лет	1	Возраст 75-84	5	7
Артериальная гипертензия	1	Возраст >75 лет	2	Возраст 65-74 лет	3	7
Сахарный диабет	1	Артериальная гипертензия	1	Возраст <65 лет	0	8
ХСН	1	Сахарный диабет	1	Женский пол	1	1
		Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤40%)	1	Сахарный диабет	1	1
		Сосудистое заболевание	1	ХСН	1	1
		Женский пол	1	Артериальная гипертензия	1	1
				Протеинурия	1	1
				СКФ <45 или КСПН	1	1

ФП - фибрилляция предсердий, ТИА - транзиторная ишемическая атака, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, КСПН - конечная стадия почечной недостаточности

гда почечная недостаточность сочетается с другими гериатрическими симптомами, в частности, с анемией [33]. С другой стороны, анемия является фактором риска развития кровотечения у больных ФП и ассоциируется с увеличением смертности [34].

Синдром «хрупкости», характерный для гериатрических больных, с одной стороны, повышает риск развития инсульта и смерти при отсутствии антитромботической терапии, с другой стороны, ассоциируется с повышенным риском развития кровотечений на фоне лечения антикоагулянтами [35].

В свою очередь, сама ФП способствует развитию гериатрических синдромов. У лиц пожилого возраста она является независимым фактором риска падений [36], которые в этой группе пациентов сопряжены с более серьезными последствиями, чем у молодых, и чаще приводят к серьезным травмам и внутричерепным кровотечениям на фоне антитромботической терапии [37].

ФП также является фактором риска снижения когнитивных функций и развития деменции [38]. По сравнению с пациентами с синусовым ритмом риск когнитивных нарушений у больных ФП повышается в 1,7-3,3 раза, риск деменции – в 2-3 раза. Это может быть связано с присутствием у этих больных других сердечно-сосудистых факторов риска (например, АГ, СД, ожирения, гиперхолестеринемии или курения), которые одновременно способствуют развитию ФП, инсульта и деменции [35]. Когнитивные расстройства, ухудшающие приверженность лечению, наряду с полиморбидностью, полипрагмазией, снижением почечного клиренса ЛС, повышенной уязвимостью в отношении нежелательных реакций (НР), включая тромбоэмболические и геморрагические, а также в связи с повышенным риском падений осложняют подбор фармакотерапии пожилым пациентам [13, 39].

Подходы к антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в пожилом возрасте

Основной целью лечения ФП у пожилых является предотвращение инсульта и системной эмболии, дополнительной – улучшение качества жизни пациентов [40]. Первая цель достигается применением антитромботической терапии, вторая – восстановлением и поддержанием синусового ритма и частоты сердечных сокращений.

При принятии решения о назначении антитромботической терапии пожилому больному с ФП необходимо оценить риск развития инсульта без лечения и риск развития кровотечения, особенно внутричерепного, на фоне лечения, а также выяснить предпочтения самого пациента [32].

Шкалы для оценки риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений

Для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных ФП разработаны специальные шкалы, среди которых наиболее хорошо валидизированы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc (табл. 2) [41]. Начиная с 2010 г., предпочтение рекомендуется отдавать шкале CHA₂DS₂-VASc, в которой большее значение придается возрасту [2]. Эта шкала также позволяет более точно выявлять пациентов с низким (<1%) риском развития тромбоэмболических осложнений, которым можно безопасно отсрочить назначение антитромботической терапии [32, 42], и, что более важно, пациентов, которые по шкале CHADS₂ относятся к группе с низким риском, но на самом деле нуждаются в лечении [14], а также определять риск развития инсульта у пациентов с ФП, уже получающих антикоагулянтную терапию [41]. Однако результаты недавно проведенного исследования в Китае предполагают, что у пациентов ≥65 лет с неклапанной ФП шкала CHADS₂ позволяет значительно лучше прогнозировать тромбоэмболические осложнения, включая ишемический инсульт, чем шкала CHA₂DS₂-VASc [43]. В частности, в этом исследовании было показано отсутствие прогностического значения таких факторов риска, включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc, как женский пол и сосудистое заболевание. Возможно, что данная находка может быть объяснена этническим составом участников исследования.

В ряде исследований были выявлены преимущества более новой шкалы ATRIA, в которой выделены 4 возрастные категории, а также включен такой фактор риска, как нарушение функции почек (табл. 2), однако шкала требует дальнейшей валидизации, в том числе, в различных группах населения [44, 45]. Стратификация риска развития тромбоэмболических осложнений у больных ФП при оценке по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc представлена в табл. 3. Однако по мнению экспертов не все показатели, оцененные в шкале CHA₂DS₂-VASc в 1 балл, имеют одинаковое клиническое значение, в том числе, с точки зрения выбора фармакотерапии [46], поэтому в Европейских рекомендациях предлагается не выделять степени риска, а учитывать клинически релевантный риск [14]. Например, женский пол без дополнительных факторов риска большинство экспертов не рассматривают в качестве показателя к назначению антикоагулянтной терапии.

Среди шкал для оценки риска кровотечений предпочтение в современных руководствах отдается шкале HAS-BLED [14, 22]. Высокий риск кровотечений наблюдается у пациентов с суммой баллов по этой шкале ≥3 (табл. 4), однако точное определение риска кровотечений у лиц старше 80 лет с помощью современных шкал, включая HAS-BLED, затруднено [47].

Table 3. Stratification of the risk of thromboembolic complications in patients with AF in the assessment by the scales CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc [adapted from 46]

Таблица 3. Стратификация риска развития тромбоемболических осложнений у больных ФП при оценке по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [адаптировано из 46]

Шкала	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
CHADS ₂	0 баллов	1-2 балла	3-6 баллов
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Отсутствие факторов риска	1 балл	2-9 баллов

Table 4. The HAS-BLED bleeding risk assessment scale [1]

Таблица 4. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED [1]

Показатель	Количество баллов
Артериальная гипертензия (САД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсТ/АлТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием ЛС, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1
САД – систолическое артериальное давление, АсТ – аспарагиновая трансаминаза, АлТ – аланиновая трансаминаза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	

Существует мнение, что антикоагулянтную терапию следует отменять, когда число баллов по шкале HAS-BLED превышает таковое по шкале CHA₂DS₂-VASc, и наоборот [48], но, по результатам исследования Olesen и соавт. в реальной медицинской практике у пациентов с более высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED наблюдается значительно большее снижение абсолютного риска инсульта при терапии варфарином по сравнению с пациентами с более низким риском, которое не перевешивает небольшое повышение риска кровотечений [49].

Недостатком шкал по оценке риска кровотечений является тот факт, что они были разработаны на основании результатов исследований, в которых оценивались кровотечения разной локализации и разной тяжести [46]. Несмотря на то, что любое кровотечение может привести к летальному исходу или тяжелой инвали-

дизации, примерно 80% серьезных кровотечений приходится на внечерепные кровотечения (прежде всего, желудочно-кишечные), которые относительно редко (<5-6%) приводят к летальным исходам и инвалидизации [47, 50]. Напротив, внутричерепные кровотечения, которые возникают у 15-20% пациентов, получающих варфарин, 46% случаев приводят к летальным исходам и в 22% – к тяжелой инвалидности [51], и занимают 90% в структуре всех фатальных кровотечений [50]. К сожалению, существующие шкалы не могут определить количественный риск развития внутричерепных кровотечений или выявить пациентов, у которых риск фатальных или инвалидизирующих кровотечений превышает риск развития фатального или инвалидизирующего ишемического инсульта [39].

Эксперты рекомендуют использовать показатели шкалы HAS-BLED не в качестве критерия прекращения анти тромботической терапии, а для выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечения, например, неконтролируемого артериального давления, сопутствующего приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), высокого потребления алкоголя и лабильного МНО [14,39].

Рекомендации по применению анти тромботической терапии у пожилых пациентов

Необходимость назначения анти тромботической терапии пациентам с 2 или большим числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc подтверждена наиболее высоким уровнем доказательств (IA) [46] и рекомендуется во всех современных руководствах (табл. 5). К этой группе относятся все больные с ФП в возрасте 75 лет и старше, у которых риск кровотечения не превышает риск развития инсульта [2]. В отношении проведения анти тромботической терапии пациентам с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc мнение экспертов неоднозначно, что находит отражение в международных руководствах [46].

В Европейском руководстве анти тромботическую терапию рекомендуют больным, имеющим, по крайней мере, 1 фактор риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (за исключением случаев, когда единственным фактором риска является женский пол), т.е. всем пожилым пациентам (≥65 лет) [14]. Другие эксперты при решении во-

Table 5. Recommendations for the prescription of antithrombotic therapy
Таблица 5. Рекомендации по назначению антитромботической терапии

Число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	ESC, 2012 [14]	NICE, 2014 [52]	AHA/ACC/HRS, 2014 [53]	CCS, 2012 [54]	РКО, ВНОА и АССХ, 2012 [55]
0	Антитромботическая терапия не требуется	Антитромботическая терапия не требуется	Антитромботическая терапия не требуется	Антитромботическая терапия не требуется	Антитромботическая терапия не требуется
1	Женский пол: антитромботическая терапия не требуется Возраст ≥65 лет или сосудистое заболевание: НПА Антагонисты витамина К в качестве альтернативы НПА (TTR>70%) АСК только для пациентов, которые отказываются от приема антикоагулянтов или не переносят их	Женский пол: антитромботическая терапия не требуется Мужской пол: рассмотреть вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов	Пероральные антикоагулянты или АСК или отсутствие назначений	Возраст ≥65 лет: предпочтение следует отдавать НПА перед антагонистами витамина К Сосудистое заболевание или женский пол: адекватная альтернатива – АСК	Пероральная антикоагулянтная терапия (предпочтение отдавать НПА)
≥2	НПА Антагонисты витамина К в качестве альтернативы НПА (TTR>70%)	НПА или антагонисты витамина К	Варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан	Антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан) Лучший вариант – НПА, альтернатива – антагонист витамина К	Антагонист витамина К (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3); или прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан) Лучший вариант – НПА, альтернатива – антагонист витамина К

АСК – ацетилсалициловая кислота, НПА – новые пероральные антикоагулянты, TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне

Table 6. Prevalence of thromboembolic events per 100 person-years for the CHA₂DS₂-VASc scale in prospective cohort studies
Таблица 6. Частота тромбозмболических событий на 100 человеко-лет при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc в проспективных когортных исследованиях

Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Olesen, et al, 2011 [58]	Friberg et al, 2012 [59]	Singer et al, 2013 [60]
0	0,78	0,3	0,04
1	2,01	0,9	0,55
2	3,71	2,9	0,83
3	5,92	4,6	1,66
4	9,27	6,7	2,80
5	15,26	10,0	4,31
6	19,74	13,6	4,77
7	21,50	15,7	4,82
8	22,38	15,2	7,82
9	23,64	17,4	16,62

проса о назначении антитромботической терапии «молодым» пожилым (65-70 лет) рекомендуют подходить индивидуально и не применять ее у лиц без дополнительных факторов риска развития тромбозмболических

осложнений [46]. Поскольку в разных исследованиях частота развития инсульта у пациентов с 1 фактором риска значительно различалась (табл. 6), необходимо дальнейшее определение критических факторов у разных

Table 7. Conditions requiring temporary discontinuation or withdrawal of anticoagulant therapy [adapted from 35]

Таблица 7. Состояния, требующие временного прекращения или отмены антикоагулянтной терапии [адаптировано из 35]

Состояния, требующие отмены антикоагулянтной терапии	Состояния, при которых антикоагулянтная терапия может быть временно приостановлена	Состояния, при которых не оправдана отмена антикоагулянтов, но необходима осторожность при их применении
• Гиперчувствительность или непереносимость препарата • Отказ пациента • Отсутствие приверженности лечению • Неблагоприятный краткосрочный прогноз • Распространенный рак или терминальная стадия рака • Плохой функциональный статус пациента с полной зависимостью от окружающих • Выраженные когнитивные нарушения • Отсутствие социальной поддержки, обеспечивающей адекватное выполнение назначений врача • Высокий риск кровотечений • Ретинопатия с высоким риском кровотечения • Заболевания печени, ассоциированное с коагулопатией и клинически релевантным риском кровотечения • Злоупотребление алкоголем	• Острое большое кровотечение (угрожающее жизни кровотечение, приводящее к госпитализации или необходимости переливания крови) • Перед плановым хирургическим вмешательством • Перед эндоскопической процедурой с высоким риском кровотечения	• Коморбидность или хрупкость не являются противопоказанием к антикоагулянтной терапии, однако необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, функциональное состояние и когнитивные функции пациента. • Риск падений • Внутречерпные кровотечения в анамнезе не являются абсолютным противопоказанием, за исключением случаев, когда сохраняется высокий риск рецидива. В случае проведения антикоагулянтной терапии предпочтение следует отдавать новым пероральным антикоагулянтам прямого действия • Кровотечение в анамнезе, особенно, когда ликвидирована его причина • Необходимость проведения двойной антиагрегантной терапии (например, после установления стента) • Сопутствующее применение нестероидных противовоспалительных средств

категорий пациентов [56]. По результатам недавно проведенного популяционного исследования с участием 8962 пациентов с ФП польза от применения анти тромботической терапии у мужчин с 1 фактором риска или у женщин с 2 факторами риска по шкале CHA₂DS₂-VAsC в реальной медицинской практике существенно превышает риск, связанный с ее применением [57].

Следует отметить, что врачи в недостаточной степени следуют рекомендациям по ведению пожилых пациентов с ФП, особенно старше 70 лет и/или с полиморбидностью, что обусловлено страхом перед высоким риском кровотечения, падений, последствий лекарственных взаимодействий и других потенциальных осложнений, в том числе связанных с «хрупкостью», нарушением когнитивных функций и низкой приверженностью пациентов лечению [61].

В реальной практике антикоагулянты получают менее половины пациентов, отвечающих критериям проведения антикоагулянтной терапии [35,61,62]. При этом результаты целенаправленных исследований свидетельствуют, что пожилой и старческий возраст не является абсолютным противопоказанием к проведению пероральной антикоагулянтной терапии [63, 64]. То же касается «хрупкости», нарушения функции почек, де

менции, анемии и многих других коморбидных состояний, часто встречающихся у пожилых [35].

В целом абсолютные противопоказания к применению анти тромботической терапии редко встречаются у лиц пожилого возраста, а абсолютная польза от лечения пероральными антикоагулянтами с возрастом существенно повышается [49, 63]. Относительные противопоказания к применению антикоагулянтов у пожилых следует тщательно взвешивать с учетом риска развития инсульта при отсутствии лечения.

При назначении анти тромботических препаратов в период терапии у людей пожилого и, особенно, старческого возраста следует оценивать коморбидность, в том числе, наличие и тяжесть деменции, качество и ожидаемую продолжительность жизни, а также риск развития инсульта/кровотечений [35]. Состояния, требующие отмены антикоагулянтной терапии или временного ее приостановления, указаны в табл. 7. Обычно отмена антикоагулянтов рекомендуется в случае, если риск кровотечения начинает перевешивать риск развития инсульта, однако, как указывалось выше, это соотношение крайне сложно оценить у лиц 80 лет и старше [47]. Кроме того, приостановление применения антикоагулянтов у лиц с терминальной стадией заболевания не приводит к улучшению выживаемости, а, на

против, ассоциируется с повышенным риском тромбозомболических осложнений и смерти [65–67]. Это информацию следует с осторожностью донести до пациента и его родственников, и принимать решение об отмене или продолжении антитромботической терапии с их участием [35].

У пациентов с высоким риском кровотечений следует предусмотреть немедикаментозные методы профилактики тромбозомболических осложнений, в частности, имплантацию окклюзирующих устройств ушка левого предсердия.

Заключение

Таким образом, у пациентов пожилого и, особенно старческого возраста, существуют множественные факторы риска развития ФП и ее осложнений, которые имеют более тяжелое течение и чаще приводят к летальным исходам, чем у лиц среднего возраста. Возраст, а также «хрупкость» и другие гериатрические синдромы не являются абсолютным противопоказанием к

проведению антитромботической терапии, а абсолютная польза от применения антикоагулянтов увеличивается с возрастом. Лечение пожилых пациентов требует более тщательного мониторинга, чем лиц более молодого возраста, а решение об отмене антитромботических препаратов в случае, если риск кровотечений у больного с терминальной стадией заболевания начинает перевешивать риск развития инсульта, должно приниматься с учетом мнения пациента и его родственников.

Обсуждению места конкретных антитромботических препаратов в лечении пациентов с ФП пожилого возраста будут посвящены последующие статьи.

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. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Eur Heart J. 2010;31:2369–429.
2. Hanon O., Assayag P., Belmin J., et al. Expert consensus of the French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2013;11(2):117–43.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. Europace. 2007;9:1006–23.
4. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol. 1998;82:2N–9N.
5. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837–47.
6. Amin A., Houmsse A., Ishola A., et al. The current approach of atrial fibrillation management. Avicenna J Med. 2016; 6(1): 8–16.
7. Kistler P., Sanders P., Fynn S., et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. J Am Coll Cardiol. 2004;44:109–16.
8. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006;27:949–95.
9. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004;110:1042–6.
10. Camm A.J., Savelieva I., Potpara T., et al. The changing circumstance of atrial fibrillation - progress towards precision medicine. J Intern Med. 2016;279(5):412–27.
11. Kolbin A.S., Tatarkov B.A., Biserova I.N., et al. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2010; 19 (4): 17–22. (In Russ.) [Колбин А.С., Татарский, Б.А. Бисерова И.Н., и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. Клиническая Фармакология и Терапия. 2010;19(4):17–22].
12. Hakim F.A., Shen W.K. Atrial fibrillation in the elderly: a review. Future Cardiol. 2014;10(6):745–58.
13. Kazemian P., Oudit G., Jugdutt B.I. Atrial fibrillation and heart failure in the elderly, Heart Fail Rev. 2012;17(4-5):597–613.
14. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719–4.
15. Pozzoli M., Cioffi G., Traversi E., et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. J Am Coll Cardiol. 1998;32:197–204.
16. De Ferrari G.M., Klersy C., Ferrero P., et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. Eur J Heart Fail. 2007;9:502–9.
17. Deedwania P.C., Lardizabal J.A. Atrial fibrillation in heart failure: A comprehensive review. Am J Med. 2010;123:198–204.
18. Ferreira C., Providencia R., Ferreira M.J., Goncalves L.M. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. Arq Bras Cardiol. 2015;105(5):519–26.
19. Boriani G., Pettrone D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. Vasc Med Biol. 2016;28:26–35.
20. Rienstra M., Lubitz S.A., Mahida S., et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities. Circulation. 2012;125(23):2933–43.
21. Reiffel J.A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. Am J Med. 2014;127(4):e15–6.
22. Wasmer K., Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. Europace. 2011;13(10):1368–74.
23. Friberg L., Benson L., Lip G.Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. Eur Heart J. 2015;36(5):297–306.
24. Marinigh R., Lip G.Y., Fiotti N., et al (2010). Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients. Heart Fail Rev. 2012;17:597–613.
25. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology. 2007;69(6):546–54.
26. Kilickap M., Bosch J., Eikelboom J.W., Hart R.G. Antithrombotic treatments for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Drugs and doses. Can J Cardiol. 2016;32(9):1108–16.
27. Olesen J.B., Fauchier L., Lane D.A., et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Chest. 2012;141(1):147–53.
28. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke. 1991;22:983–8.
29. WKnndell P.E., Carlsson A.C., Sundquist J., et al. Pharmacotherapy and mortality in atrial fibrillation—a cohort of men and women 75 years or older in Sweden. Age Ageing. 2015;44(2):232–8.
30. Providencia R., Marijon E., Boveda S., et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014;114(4):646–53.
31. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y., et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCK-ET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224–32.
32. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367(7):625–35.
33. Xu D., Murakoshi N., Sairenchi T., et al. Anemia and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). Am J Cardiol. 2015;115(3):328–33.
34. Westenbrink B.D., Alings M., Connolly S.J., et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. J Thromb Haemost. 2015;13(5):699–707.
35. Fernandez S.C., Formiga F., Camafort M. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15:143.
36. Sanders N.A., Ganguly J.A., Jetter T.L., et al. Atrial fibrillation: an independent risk factor for nonaccidental falls in older patients. Pacing Clin Electrophysiol. 2012;35:973–9.
37. Kundu A., Sardar P., Chatterjee S., et al. Minimizing the Risk of Bleeding with NOACs in the Elderly. Drugs Aging. 2016;33(7):491–500.

38. Udompanich S., Lip G.Y., Apostolakis S., Lane D.A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM*. 2013;106(9):795-802.
39. Edholm K., Ragle N., Rondina M.T. Anti-Thrombotic Management of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):417-30.
40. Karamichalakis N., Letsas K.P., Vlachos K., et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:555-62.
41. Zhu W.G., Xiong Q.M., Hong K. Meta-analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASC for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(1):6-15.
42. Esteve-Pastor M.A., MarTn F., Bertomeu-Martinez V., et al. Do physicians correctly calculate thromboembolic risk scores? A comparison of concordance between manual and computer-based calculation of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC scores. *Intern Med J*. 2016;46(5):583-9.
43. Xing Y., Ma Q., Ma X., et al. CHADS₂ score has a better predictive value than CHA₂DS₂-VASC score in elderly patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging*. 2016;11:941-6.
44. van den Ham H.A., Klungel O.H., Singer D.E., et al. Comparative Performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASC Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1851.
45. Asperg S., Chang Y., Atterman A., et al. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASC stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3203-3210.
46. Manning W.J., Singer D.E., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. UpToDate. Jul 06, 2016. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>. Checked by: April 20, 2017.
47. Fauchier L., Chaize G., Gaudin A.F., et al. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016;217:85-91.
48. Ioannou A., Metaxa S., Kassianos G., Missouri C.G. Anticoagulation for the prevention of stroke in non-valvular AF in general practice: room for improvement. *Drugs Context*. 2016;5:212295.
49. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J., et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49.
50. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *The American journal of medicine*. 2007;120(8):700-5.
51. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke*. 2012;43(7):1795-9.
52. Jones C., Pollit V., Fitzmaurice D., et al. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g3655.
53. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
54. Skanes A.C., Healey J.S., Cairns J.A., et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(2):125-36.
55. All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and pacemaking, Russian Cardiology Society, Association of Cardiovascular Surgeons. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Checked by April 20, 2017. (In Russ.) [Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 20.04.2017].
56. Fauchier L., Clementy N., Bisson A., et al. Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA₂DS₂-VASC Risk Factor Be Anticoagulated? *Stroke*. 2016;47(7):1831.
57. Saliba W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: new choices for patient management in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(5):323-35.
58. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
59. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
60. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(3):e000250.
61. Pugh D., Pugh J., Mead G.E. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age and Ageing*. 2011;40(6):675-83.
62. Annoni G., Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(3):226-32.
63. van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410-6.
64. Steinberg B.A., Greiner M.A., Hammill B.G., et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(4):177-83.
65. Chatterjee S., Sarda P., Giri J.S., et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(7):896-907.
66. Hohnloser S.H., Eikelboom J.W. The hazards of interrupting anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1864-6.
67. Raunse J., Selmer C., Olesen J.B., et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1886-92.

About the Authors:

Elena A. Ushkalova - MD, PhD, Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Sergei K. Zyryanov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Ekaterina V. Dumchenko - MD, PhD Student, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН

Думченко Екатерина Владимировна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Ривароксабан продемонстрировал преимущество в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в отношении профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений в исследовании EINSTEIN CHOICE

Пресс-релиз компании Байер АГ

В исследовании, включившем более 3000 пациентов, изучалась эффективность и безопасность ривароксабана в дозах 20 мг 1 р/д*, 10 мг 1 р/д и ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг при длительной профилактике рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. В обеих группах пациентов, получавших ривароксабан, результаты лечения оказались лучше в отношении профилактики повторных эпизодов венозных тромбоэмболических осложнений, при этом была продемонстрирована сопоставимая с ацетилсалициловой кислотой очень низкая частота больших кровотечений ($\leq 0,5\%$).

*Ривароксабан в дозе 20 мг зарегистрирован в России для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии

Received / Поступила: 12.04.2017

Accepted / Принята в печать: 24.04.2017

Компания Bayer AG и ее партнер Janssen Research & Development LLC объявили результаты исследования EINSTEIN CHOICE, представленного в рамках конгресса Американской коллегии кардиологов (ACC) 2017, которое продемонстрировало, что пероральный ингибитор Ха фактора ривароксабан в дозах 10 и 20 мг 1 р/сут значительно снижает риск повторного эпизода венозных тромбоэмболических осложнений по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов, завершивших основной курс антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в течение 6-12 мес. Важно отметить, что пациенты с четкими показаниями к продолжению антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах сверх срока 6-12 мес в данное исследование не включались [1]. При режиме дозирования ривароксабана 20 мг 1 р/сут (режим, утвержденный инструкцией по применению препарата 20 мг для вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА) относительный риск повторного эпизода венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) снижался на 66% по сравнению с АСК. В то же время при использовании ривароксабана 10 мг 1 р/сут риск рецидива ВТЭО также значительно снижался (снижение относительного риска на 74%) по сравнению с АСК. Во всех группах терапии наблюдалась очень низкая частота развития больших кровотечений (главная конечная точка безопасности).

ВТЭО, включающие ТЭЛА и ТГВ – третья из наиболее частых причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. Пациентам, перенесшим ВТЭО, рекомендуют принимать антикоагулянты в течение как минимум 3 мес или дольше, в зависимости от соотношения рисков повторного эпизода ВТЭО и кровотечения [2].

«У пациентов, пролечившихся антикоагулянтами в течение 3, 6, 12 мес, в случае наличия сохраняющихся факторов риска или при неспровоцированном эпизоде ВТЭО риск рецидива в первый год при отмене антикоагулянтов составляет до 10%. Тем не менее, многие врачи, не уверенные в соотношении пользы и риска для конкретного пациента, неохотно продолжают антикоагулянтную терапию в течение более длительного срока – отметил Джеффри Вейтц, профессор медицины, биохимии и биомедицинских наук Университета МакМастера, исполнительный директор Исследовательского института тромбоза и атеросклероза (Гамильтон, Канада), сопред-

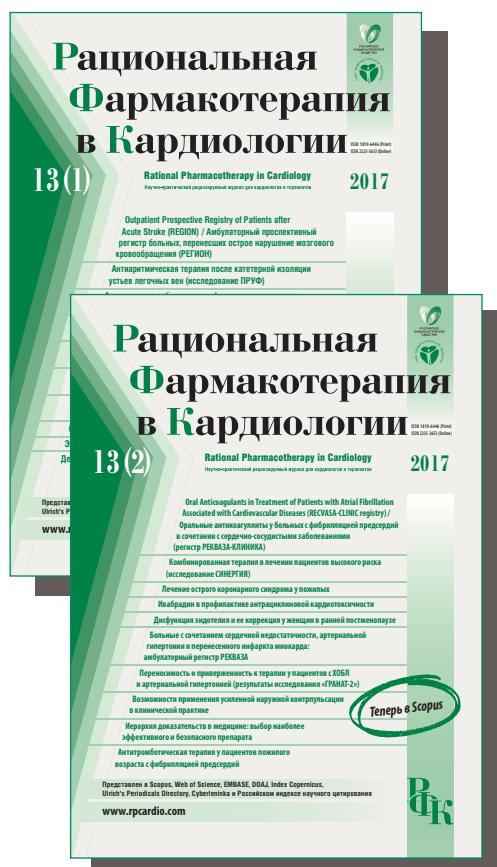
седатель исследования EINSTEIN CHOICE – Результаты исследования EINSTEIN CHOICE позволяют предположить, что суточная доза ривароксабана 10 мг, наряду с суточной дозой 20 мг, может стать для врачей дополнительной опцией в борьбе против рецидивов ВТЭО в случае получения одобрения. Такая гибкость выбора доз ривароксабана может стать основой для использования врачами персонализированного подхода в выборе подходящей схемы пролонгированной терапии на основании оценки индивидуальных характеристик пациентов».

Также в рамках конгресса ACC 2017 и в журнале «The Lancet» были представлены результаты исследования GEMINI ACS 1 – двойного слепого исследования II фазы, которое включило 3037 пациентов после острого коронарного синдрома из 21 страны. Исследование показало, что ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором приводит к сопоставимой частоте клинически значимых кровотечений по сравнению с двойной антиагрегантной терапией (АСК+клопидогрел или АСК+тикагрелор, соответственно). Хотя показатели первичной конечной точки эффективности были одинаковыми во всех группах лечения, мощность исследования GEMINI ACS 1 была недостаточной для оценки воздействия терапии на частоту ишемических событий. Однако на данный момент согласно инструкции по медицинскому применению ривароксабан 2,5 мг может применяться только в комбинации с АСК или с АСК и тиаенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином у пациентов после острого коронарного синдрома с повышением кардиоспецифических биомаркеров. Совместное применение ривароксабана в дозе 2,5 мг с тикагрелором или клопидогрелом (без АСК) не зарегистрировано.

Исследование EINSTEIN CHOICE и GEMINI ACS 1 вносят весомый вклад в продолжающуюся масштабную программу исследований ривароксабана, которая, как ожидается, к моменту завершения будет включать более 275000 пациентов, как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике.

References / Литература

1. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2017
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149:315-352.



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на оставшиеся
номера 2017 г. (4 номера) вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России»
(индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис»
(индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на оставшиеся номера 2017 г.
(4 номера) 880 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.

Платательщик (подпись) _____

Кассир

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.

Платательщик (подпись) _____

Кассир



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ОСТАВШИЕСЯ НОМЕРА 2017 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на оставшиеся номера 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





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

- ♦ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 23 миллионов пациентов^{4,5}
- ♦ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридидами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбозии (ВТЗ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбозии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбозии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злока-

чественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг: Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровоизлияние после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровохарканье, зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛП-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World Prospective Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016. 6. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016.

L.RU.MKT.GM.12.2016.0990

 Двойная
уверенность

