

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

13(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2017

Vascular stiffness and cardiovascular risk in young men

Жесткость сосудов и сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин

**Реэскалационная терапия аторвастатином
при коронарном шунтировании**

**Вторичная профилактика сердечно-сосудистых
заболеваний после инфаркт миокарда**

**Комбинированная антигипертензивная терапия в клинической
практике (амбулаторные регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ)**

**Генетические аспекты модифицируемых факторов риска
при артериальной гипертензии**

**Фармакотерапия больных, перенесших ОНМК:
данные амбулаторного регистра «РЕГИОН»**

**Догоспитальная приверженность пациентов к посещению
ЛПУ и отдаленные исходы ОКС (исследование ЛИС-3)**

Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе

Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек

**Фармакогенетические аспекты применения
новых оральных антикоагулянтов**

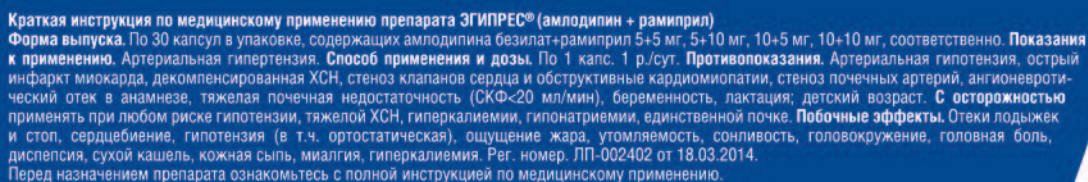
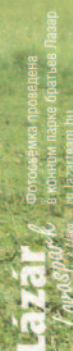
Теперь в Scopus

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

www.rpcardio.com

РФК

 **Двойная
уверенность**



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, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2017; v.13, N 3

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 (925) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 23 июня 2017 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2017

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2017

Главный редактор

Бойцов С.А.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошицин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Butina E.K.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Довгалецкий П.Я. (Самара, Россия)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzhvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41-44 лет)

Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Зволинская Е.Ю.,
Пугова Х.С., Александров А.А. 290

Резкалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании

Панов А.В., Гордеев М.Л., Жлоба А.А., Субботина Т.Ф.,
Сухова И.В., Бутхашвили М.И., Абесадзе И.Т.,
Алугишвили М.З., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В.,
Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Алексеевская Е.С. 301

Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях реальной клинической практики.

Исследование СИНЕРГИЯ. Часть 2

Драпкина О.М., Лишута А.С. 309

Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения

Фитилев С.Б., Димитрова Д.А., Шкробнева И.И.,
Возжаев А.В. 317

Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ)

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., Лукьянов М.М.,
Воробьев А.Н., Правкина Е.А., Мясникова Н.О.
от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА 323

Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории

Мулера Т.А., Артамонова Г.В., Воевода М.И.,
Груздева О.В., Огарков М.Ю., Барбараш О.Л. 330

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Ангисаркома сердца – случай из практики

Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Чипигина Н.С.,
Аксенова А.В., Ершов Р.В., Банова Ж.И., Левин Е.М.,
Бышов А.А., Уваровская Б.В. 339

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН»

Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю.,
Стаховская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В.,
Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г.,
Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г.,
Кудряшов Е.В., Окшина Е.Ю., Деев А.Д. 346

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Роль легочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии

Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. 357

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Factors in Young Men (41-44 Years)

Isaykina O.Yu., Rozanov V.B., Zvolinskaya E.Yu.,
Pugova H.S., Alexandrov A.A. 290

Acute Atorvastatin Recapture Therapy in Coronary Artery Bypass Grafting

Panov A.V., Gordeev M.L., Zhloba A.A., Subbotina T.F.,
Suhova I.V., Buthashvili M.I., Abesadze I.T., Alugishvili M.Z.,
Lohovinina N.L., Korzhenevskaya N.V., Solovyova M.V.,
Mihaylova L.V., Alekseevskaya E.S. 301

Treatment of Arterial Hypertension and Dyslipidemia in Real Clinical Practice. The SYNERGY Study. Part 2

Drapkina O.M., Lishuta A.S. 309

Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases among Patients of Different Age Groups with a History of Myocardial Infarction by the Example of Outpatient Cardiology Institution

Fitilev S.B., Dimitrova D.A., Shkrebneva I.I.,
Vozzhaev A.V. 317

Combined Antihypertensive Therapy in Real Clinical Practice. Focus on Fixed Combinations of Antihypertensive Drugs (According to the Data of Outpatient Registries RECVASA and PROFILE)

Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zagrebelsky A. V., Loukianov M.M.,
Vorobyev A.N., Pravkina E.A., Myasnikova N.O. on Behalf of the
Working Groups of the Registries PROFILE and RECVASA 323

Genetic Aspects of Modifiable Risk Factors Associated with Arterial Hypertension by the Example of the Indigenous Population of Mountain Shoriya

Mulero T.A., Artamonova G.V., Voevoda M.I., Gruzdeva O.V.,
Ogarkov M.Y., Barbarash O.L. 330

NOTES FROM PRACTICE

Angiosarcoma of the Heart – Clinical Case

Karpova N.Y., Rashid M.A., Kazakova T.V., Chipigina N.S.,
Aksenova A.V., Ershov R.V., Banova Z.I., Levin E.M.,
Byshov A.A., Uvarovskaya B.V. 339

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Drug Treatment of Patients with the History of Acute Stroke: Data of the Pilot Phase of the Outpatient Registry «REGION»

Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y.,
Stakhovskaya L.V., Vorobyev A.N., Zagrebelsky A.V.,
Kozminsky A.N., Moseichuk K.A., Pereverzeva K.G.,
Pravkina E.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V.,
Okshina E.Y., Deev A.D. 346

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Role of Pulmonary Hypertension in the Development of Cirrhotic Cardiomyopathy

Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. 357



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

За год в России умирает более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью.
У половины пациентов после постановки диагноза Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН)
продолжительность жизни не превышает 5 лет.
При этом каждый четвертый больной ХСН в России – моложе 60 лет.

ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ ЭТО ИЗМЕНИТЬ!

Источники: 1. Ponikowski P., et al. The European Society of Cardiology. www.escardio.org/communities/HFA/Documents/whfa-whitepaper.pdf. Accessed July 7, 2014. 2. Gheorghiade M., et al. Am J Cardiol. 2005; 96 (6A): 116–176. 3. Levy D., et al. N Engl J Med. 2002; 347 (18): 1397–1402. 4. Hunt S.A., et al. Circulation. 2009; 119 (14): e391–e479. 5. Jencks S.F., et al. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1418–1428. 6. Национальные рекомендации ОССН, РНО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 14, № 7 (81), 2013. 7. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные «ЭПОХА-ХСН» // Журнал «Сердечная недостаточность», т. 7, № 3, 2006 (112–115).

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

ТЕЛМИСАРАН
Танидол



*Когда еще
можно успеть...*



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Танидол®

Регистрационный номер: ЛП 001746-071216. **Торговое наименование:** Танидол®. **Международное непатентованное наименование:** телмисартан. **Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензина II рецепторов антагонист.

ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки 40 мг и 80 мг, покрытые пленочной оболочкой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; беременность и период лактации; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; детский возраст (до 18 лет); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжёлые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью (10-15 баллов)); первичный альдостеронизм.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приёма пищи. Начальная доза для лечения

артериальной гипертензии составляет 40 мг 1 раз в сутки. В случае недостижения целевых показателей артериального давления дозу препарата можно увеличить до максимальной 80 мг 1 раз в сутки. Для снижения сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуемая доза составляет 80 мг 1 раз в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: инфекция верхних дыхательных путей, в том числе фарингит, синусит, инфекции мочевыводящих путей, в том числе цистит; анемия; гиперкалиемия; депрессия, бессонница; обморок; вертиго; брадикардия; выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; одышка, кашель; боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота; гипергидроз, кожный зуд, сыпь; боли спазмы мышц, мышечные спазмы; нарушение функции почек, боль в груди, слабость; повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; с другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата.

Условия хранения: при температуре не выше 30°C. **Срок годности:** 3 года. Перед применением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.

РЕКЛАМА

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3 Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Марцевич С.Ю.	363
---	-----

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А., Лукина О.И.	370
--	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ремоделирование миокарда под влиянием адреналина в эксперименте Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Рубанова М.П., Губская П.М.	378
---	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Блокаторы рецепторов ангиотензина с плеiotропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии Подзолков В.И., Писарев М.В.	383
Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: обоснование применения антагонистов кальция в составе антигипертензивной терапии Кисляк О.А., Стародубова А.В., Копелев А.А.	391
Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий Марусенко И.М., Петрова Е.Г.	398
Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г.	403
Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек Белялов Ф.И.	409

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В.	416
Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Юсупов Ф.А.	422
Подписка на журнал	427

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Influence of Patients' Prehospital Attendance at Outpatient Clinics on Long-Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 Study Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V., Ginzburg M.L., Deev A.D., Martsevich S.Y.	363
---	-----

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Lukina O.I.	370
--	-----

EXPERIMENTAL STUDIES

Effect of Epinephrine Administration on Myocardial Remodeling in Experimental Study Veber V.R., Zhmailova S.V., Rubanova M.P., Gubskaya P.M.	378
---	-----

POINT OF VIEW

Angiotensin Receptor Blockers with Pleiotropic Properties: a New Standard in Cardiovascular Risk Management and Treatment of Hypertension Podzolkov V.I., Pisarev M.V.	383
Hypertension in Postmenopausal Women: Rationale for the Use of Calcium Channel Blockers in Antihypertensive Therapy Kislyak O.A., Starodubova A.V., Kopelev A.A.	391
Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation Marusenko I.M., Petrova E.G.	398
The Prevalence and Clinical Significance of Cardiac Arrhythmias Zatonskaya E.V., Matyushin G.M., Gogolashvili N.G.	403
Ischemic Heart Disease and Renal Dysfunction Belyalov F.I.	409

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application Kryukov A.V., Sychev D.A., Tereshchenko O.V.	416
Beta-Blockers and Renoprotection: the Potential of Carvedilol Murkamirov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Yusupov F.A.	422
Subscription to the journal	427

Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Factors in Young Men (41–44 Years)

Olesya Yu. Isaykina^{1*}, Vyatcheslav B. Rozanov^{1,2}, Ekaterina Yu. Zvolinskaya¹,
Hava S. Pugoeva¹, Alexandr A. Alexandrov¹

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

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

Aim. To study the relationship of individual cardiovascular risk factors with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in young men.

Material and methods. The study is part of a 32-year prospective cohort monitoring of males, beginning with childhood (11–12 years). The study included 303 (30.1%) representatives of the initial population sample aged 41–44 who underwent an outpatient examination at the State Research Center for Preventive Medicine in 2015–2016. The examination included a survey by a standard questionnaire, measurement of anthropometric parameters, blood pressure (BP), pulse counting. Biochemical assays were carried out according to standard laboratory procedures. Applanation tonometry was used to measure stiffness of the arterial wall. Intima-media thickness (IMT) and subclinical atherosclerosis signs were determined in both left and right carotid arteries by ultrasound scanning.

Results. Arterial stiffness and central pressure were significantly higher in the group with hypertension (HT). Risk of HT development depended on HT presence in mother and did not depend on HT in father. HT was associated with obesity (79.4% vs 44.3%; $p < 0.001$), especially of abdominal type and elevated triglycerides (1.3 ± 0.9 vs 1.8 ± 1.1 mmol/l; $p < 0.05$), this indirectly reflected nutritional disorder and development of metabolic syndrome. The analysis of arterial stiffness parameters showed positive correlation with mean systolic ($r = 0.256$) and diastolic ($r = 0.228$) BP in the brachial artery and also with heart rate ($r = 0.133$). A statistically significant positive correlation of central pressure in the aorta and pulse BP with indices of arterial stiffness was noted. When comparing arterial stiffness and duplex scans, a correlation of mean IMT with the augmentation index ($r = 0.131$) and augmentation BP ($r = 0.125$) was obtained, but no correlation between IMT and pulse wave velocity was found. Correlation of vascular rigidity with total cholesterol level was also noted ($r = 0.121$).

Conclusion. The arterial stiffness was closely related to HT and already developed in early stages, in a fairly young age. Arterial stiffness in men was not associated with dyslipidemia and diabetes presence. Interrelation of arterial stiffness and degree of early atherosclerotic vascular lesions was ambiguous.

Keywords: arterial stiffness, cardiovascular risk factors, males, hypertension.

For citation: Isaykina O.Y., Rozanov V.B., Zvolinskaya E.Y., Pugoeva H.S., Alexandrov A.A. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk Factors in Young Men (41–44 Years). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):290–300. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300

Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41–44 лет)

Олеся Юрьевна Исайкина^{1*}, Вячеслав Борисович Розанов^{1,2}, Екатерина Юрьевна Зволинская¹,
Хава Салмановна Пугоева¹, Александр Александрович Александров¹

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

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

Цель. Изучить связь отдельных факторов сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста с показателями артериальной ригидности и субклиническим атеросклерозом.

Материал и методы. Исследование является частью 32-летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11–12 лет). В исследование включено 303 (30,1%) представителя исходной популяционной выборки в возрасте 41–44 года, которые проходили амбулаторное обследование в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины в 2015–2016 гг. Обследование включало опрос по стандартной анкете, измерение антропометрических показателей, артериального давления (АД), подсчет пульса. Биохимические анализы проводились по традиционной методике. Измерение жесткости артериальной стенки проводилось методом аппланационной тонометрии. Оценка толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий проводилась методом ультразвукового дуплексного сканирования магистральных сосудов шеи.

Результаты. Показатели жесткости артерий и центрального давления были значительно выше в группе с артериальной гипертензией (АГ). Риск развития АГ зависел от наличия АГ у матери и не зависел от наличия АГ у отца. АГ связана с развитием ожирения (79,4% против 44,3%; $p < 0,001$), особенно по абдоминальному типу, повышенным уровнем триглицеридов ($1,3 \pm 0,9$ против $1,8 \pm 1,1$ ммоль/л; $p < 0,05$), что косвенно отражает нарушение питания и развитие метаболического синдрома. Проведенный анализ параметров жесткости артерий показал наличие положительной корреляции со средним систолическим ($r = 0,256$) и диастолическим ($r = 0,228$) АД на плечевой артерии, с частотой сердечных сокращений ($r = 0,133$). Отмечена статистически значимая положительная корреляция центрального давления в аорте и пульсового АД с показателями сосудистой жесткости. При сравнении показателей жесткости артерий и дуплексного сканирования получена корреляция средней ТИМ с индексом augmentation ($r = 0,131$) и augmentation индексом АД ($r = 0,125$), но не выявлено корреляции ТИМ и скорости пульсовой волны. Отмечена корреляция показателей жесткости сосудов с общим холестерином ($r = 0,121$).

Заключение. Жесткость артерий тесно связана с АГ и развивается уже на ранних стадиях в довольно молодом возрасте. Жесткость сосудов у мужчин не была связана с наличием дислипидемии и сахарного диабета. Неоднозначна взаимосвязь жесткости артерий и степени атеросклеротического поражения сосудов на ранних стадиях.

Ключевые слова: жесткость сосудов, факторы сердечно-сосудистого риска, мужчины, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С., Александров А.А. Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41-44 лет). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):290-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): oisaykina@gnicpm.ru

Received / Поступила: 03.03.2017

Accepted / Принята в печать: 22.03.2017

According to the World Health Organization data cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide [1]. Among European countries Russia demonstrates high level of cardiovascular mortality in working-age population, so CVD prevention, diagnostics and treatment keep being one of the most actual healthcare problems. "Nonmodifiable" risk factors such as: heredity, age and "modifiable" ones such as: hypertension (HT), dyslipidemia, increased arterial stiffness, hyperglycemia, abdominal obesity, smoking and some others promote CVD onset and development. Gradation of risk factors (RF) significance reveals gender distinctions. So, smoking is the leading CVD RF in men, it is followed by increased total cholesterol level, HT, increased fasting plasma glucose level and obesity. At that the main RF in women is hypercholesterolemia, followed by HT, abdominal obesity, glucose intolerance and smoking. CVD incidence rate was shown to be 4-5 times higher in men under 55 years old than in women of the same age, that is why gender and hormonal distinctions are more significant in people of young and middle age. In recent years mortality rate in young people aged 30-45 years has increased. In Russia total lifetime in men is the shortest among developed nations: Russian men survive only 62.8 years [2].

HT is the leading risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. HT prevalence in the population of our country is 43.5-44%, at that in recent years HT incidence rate has increased up to 48.2% in 25-64-year-old men and decreased to 40.8% in women [3]. Increase in HT incidence rate in young people necessitates early revealing of patients at high risk of CVD development with further prevention measures implementation.

Instrumental methods of diagnostics allow objectifying cardiovascular risk markers that include: increased arterial stiffness, central aortic systolic pressure augmentation, coronary arteries calcification, increased carotid arteries intima-media thickness (IMT) and some others. Evaluation of arterial stiffness as the integral index of cardiovascular risk is under special focus in recent years [4]. Increased stiffness and decreased elasticity of large arteries play a crucial part in CVD pathogenesis, in the first place – in HT development [5]. From the other side increased blood pressure (BP)

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Среди европейских стран в России сохраняется высокий уровень преждевременной смертности трудоспособного населения от заболеваний системы кровообращения, поэтому профилактика, диагностика и лечение ССЗ остается наиболее актуальной проблемой здравоохранения. Риск возникновения и развития ССЗ зависит от различных факторов: «немодифицируемых» – наследственности, возраста и «модифицируемых», таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, увеличение жесткости сосудов, повышение глюкозы, абдоминальное ожирение, курение и другие. Градация значимости факторов риска (ФР) имеет гендерные отличия. У мужчин на первом месте среди ФР ССЗ стоит курение, затем следует повышение уровня общего холестерина (ОХС), АГ, повышенный уровень глюкозы натощак и ожирение. У женщин это – гиперхолестеринемия, АГ, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и курение. Установлено, что до 55 лет частота ССЗ у мужчин в 4-5 раз выше, чем у женщин, поэтому половые, гормональные различия особенно значимы у лиц более молодого и зрелого возраста. В последние годы отмечено повышение смертности у молодых людей – в возрасте от 30 до 45 лет. Общая продолжительность жизни у мужчин в России самая короткая среди населения развитых стран: российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 лет [2].

АГ является ведущим фактором риска ССЗ и смертности. Распространенность АГ среди населения нашей страны составляет 43,5-44%, при этом частота АГ среди мужчин в возрасте 25-64 лет увеличилась в последние годы до 48,2%, тогда как у женщин уменьшилась до 40,8% [3]. В настоящее время наблюдается рост частоты АГ у лиц молодого возраста, что диктует необходимость раннего выявления пациентов с высокой вероятностью развития ССЗ с последующим осуществлением профилактических мероприятий.

Инструментальные методы диагностики позволяют объективизировать маркеры сердечно-сосудистого риска, к которым относятся: увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация центрального аортального давления, кальцификация коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в сонных артериях, и другие.

В последние годы особое внимание в развитии ССЗ уделяется определению артериальной жесткости, которая яв-

alters vessel wall with development of arteriosclerosis that can result in arterial stiffness increment [6].

Evaluation of arterial stiffness, especially by pulse wave velocity (PWV) detection allows to diagnose arteries lesion at preclinical level. Carotid-femoral method considers to be the gold standard for PWV assessment. PWV was demonstrated to be the more significant predictor for fatal and non-fatal cardiovascular events than smoking, glucose and cholesterol levels and other biologic markers [7]. Increased PWV due to arterial stiffness was also shown to be an independent factor determining severity of microvasculature lesions of the brain that is one of the main target organs in HT. Such lesions include cerebral microbleeds, "silent" lacunar infarctions and white matter diffuse changes corresponding to leukoariosis. Increased PWV and pulse pressure result in hemodynamic stress for the brain parenchyma in the sort of a "tsunami effect" and induce small vessels damage [8]. American Heart Association and American Stroke Association suggest using indices of arterial stiffness and carotid IMT as markers of "arterial ageing" and risk of vascular dementia development. Stiffness of aorta (detected by PWV) in hypertensive patients was shown to correlate with kidneys damage, while carotid stiffness (detected by duplex scan) to a greater degree correlated with cardiac complications [9]. Other target organs can also be damaged. For instance, high level of arterial stiffness associates with progressive renal function reduction [10]. Besides, arterial stiffness was demonstrated to be connected with peripheral artery disease [11, 12].

Correlations of CVD with principal parameters of arterial structure and function such as carotid IMT and arterial stiffness have been mainly evaluated in hypertensive patients of older age groups. At that different CVD RF can already negatively influence in adolescent and young age promoting unfavorable outcomes in more advancing age [13, 14]. By now there are only limited data on arterial stiffness in young patients at early stages of HT development.

So, evaluation of different cardiovascular RF and their influence on arterial stiffness in men of working age is an important and actual challenge. This study evaluated correlation of the certain RF with indices of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in men of young age.

Material and methods

This work is a part of a 32-year prospective cohort follow-up of 1005 men beginning from childhood (11-12 years). The study involved 303 (30.1%) representatives of the initial population sampling who underwent an outpatient examination at the State Re-

ляется интегральным показателем сердечно-сосудистого риска [4]. Повышение жесткости и снижение эластичности крупных артерий играет важную роль в патогенезе многих ССЗ и в первую очередь – в развитии АГ [5]. С другой стороны, повышение артериального давления (АД) вызывает изменения сосудистой стенки, в т.ч. с развитием артериосклероза, что может приводить к повышению артериальной жесткости [6].

Оценка жесткости сосудов, особенно путем определения скорости пульсовой волны (СПВ), позволяет диагностировать поражение артерий на доклинической стадии. Каротидно-феморальный метод считается «золотым стандартом» оценки СПВ. При этом СПВ является более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, ОХС и другие биологические маркеры [7]. Показано, что увеличение СПВ, обусловленное артериальной ригидностью, является независимым фактором, который определяет степень патологических изменений микроциркуляторного русла одного из основных органов-мишеней АГ – головного мозга. Эти изменения включают церебральные микрокровоизлияния, «немые» лакунарные инфаркты и диффузные изменения белого вещества, соответствующие лейкоареозу. Повышение СПВ и пульсового давления вызывают гемодинамический стресс по типу «эффекта цунами» в отношении паренхимы головного мозга и провоцируют поражение мелких сосудов [8]. Американская ассоциация по изучению заболеваний сердца и инсульта (American Heart Association/American Stroke Association) предлагает в качестве маркеров «артериального старения» и риска развития сосудистой деменции использовать показатели жесткости артерий и ТИМ сонных артерий. Имеются указания, что у пациентов с АГ жесткость аорты (определяемая по СПВ) связана с поражением почек, в то время как жесткость сонных артерий (определяемая по данным дуплексного сканирования) в большей степени связана с кардиальными осложнениями [9]. Возможно поражение и других органов-мишеней. Так, высокий уровень жесткости артерий ассоциирован с прогрессирующим снижением почечной функции [10]. Кроме того, имеются данные о связи жесткости артерий с болезнью периферических сосудов [11, 12].

Изучение взаимосвязи ССЗ с основными параметрами артериальной структуры и функции, такими как ТИМ сонных артерий и артериальная жесткость в основном проводилась у пациентов с АГ старших возрастных групп. Вместе с тем различные ФР ССЗ могут оказывать свое неблагоприятное воздействие уже в подростковом и молодом возрасте и способствовать возникновению неблагоприятных исходов в более зрелом возрасте [13, 14]. В настоящее время имеются лишь ограниченные сведения о жесткости артериальных сосудов у молодых пациентов на ранних стадиях формирования АГ.

Таким образом, изучение различных сердечно-сосудистых ФР и их влияния на жесткость сосудов у мужчин тру-

search Center for Preventive Medicine in 2015-2016. Median age at the moment of the present study was 42.9 years (41.7-44.1). The study was conducted in accordance to ethics clauses of the Declaration of Helsinki and the National standard of the Russian Federation: "Good Clinical Practice (GCP)" GOST P52379-2005.

Inquiry using a standard form (passport data, information of education, social status, individual and family anamnesis, information of physical activity and pernicious habits – smoking, alcohol abuse) and anthropometric measurements with Quetelet index (QI) calculation according to a formula: $QI = BM(kg)/H^2(m)$ (where BM – body mass, H – height) were conducted during one-time survey.

A person was considered obese at waist circumference (WC) ≥ 102 cm, waist to hip circumferences ratio (WC/HC) ≥ 0.9 and WC/H ≥ 0.5 . BP was measured after 10-minute rest three times on the right arm by a standard method. BP level was categorized in accordance with European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines. Serum levels of total cholesterol, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG), Apo-A1 and Apo-B lipoproteins, C-reactive protein, uric acid, glucose, insulin were determined. Physical activity was estimated with the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [15]. Categories of the physical activity were formed in accordance with the IPAQ analysis guidelines [16]. The SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) scale for countries with high cardiovascular risk (Russia is included to the list of these countries) was used for estimation of summary 10-year risk of fatal CVD. The risk was classified as low (less than 1%), moderate (1-5%) and high (more than 5%).

Applanation tonometry was used to measure arterial wall stiffness using the SphygmoCor device (AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia). Recording of radial artery pulse curve with further mathematical transformation by transfer function was used for calculation of central pressure. PWV was measured by the "foot-to-foot" method, i.e. from the beginning (footing) of a wave registered in one point to the beginning of another wave. For PWV calculation the piezoelectric Millar tonometer consistently registered impulses in the right common carotid artery (CCA) and, with short time interval, in the right femoral artery with simultaneous ECG recording. The time interval between R-wave of ECG-record and pulsation appearance was measured. PWV was calculated on the basis of delay time (Δt). A distance (D) traveled by the wave was calculated as a spacing between the two sites of recordings on the surface. PWV was calculated as:

доспособного возраста является важной и актуальной задачей. В настоящем исследовании была изучена связь отдельных ФР у мужчин молодого возраста с показателями артериальной ригидности и субклиническим атеросклерозом.

Материал и методы

Данная работа является частью 32-летнего проспективного когортного наблюдения за 1005 лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). В исследовании приняли участие 303 (30,1%) представителя исходной популяционной выборки, которые проходили амбулаторное обследование в ГНИЦ профилактической медицины в 2015-2016 гг. Медиана возраста на момент настоящего обследования составила 42,9 лет (41,7-44,1). Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» ГОСТ P52379-2005.

В ходе одномоментного обследования был проведен опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности и вредных привычках – курении, употреблении алкогольных напитков), а также антропометрические измерения с вычислением индекса Кетле (ИК) по формуле: $ИК = МТ(кг)/ДТ^2(м)$, где МТ – масса тела, ДТ – длина тела.

Об абдоминальном ожирении говорили при объеме талии (ОТ) ≥ 102 см и отношении объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) $\geq 0,9$, а также ОТ/ДТ $\geq 0,5$. АД измеряли после 10-минутного отдыха трехкратно на правой руке по стандартной методике. Категоризацию уровней АД проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК). Определяли уровни ОХС, холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), Apo-A1, Apo-B, липопоротеина (а), С-реактивного белка, мочевой кислоты, глюкозы, инсулина в сыворотке крови. Для оценки физической активности использовали опросник IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [15]. Категории физической активности формировали в соответствии рекомендациям по анализу IPAQ [16]. Оценку суммарного риска развития фатальных ССЗ в ближайшие 10 лет проводили с помощью шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ (к которым относится и Россия). Суммарный риск классифицировали как низкий (менее 1%), умеренный (1-5%) и высокий (более 5%).

Измерение жесткости артериальной стенки проводилось методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australia). Для получения показателей центрального давления использовалась запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции. СПВ измерялась методом

$PWV = D(\text{meters}) / \Delta t(\text{seconds})$. The received result of PWV was multiplied by 0.8. According to the European Consensus of arterial stiffness experts' guidelines $PWV > 10 \text{ m/c}$ was considered the cut-off value [17].

Evaluation of carotid IMT was performed by ultrasound scanning of carotid arteries in the B-mode with simultaneous ECG recording. The special application for the Q-LAB program (Philips) was used. IMT was measured in the back wall of the right and left CCA. Structural characteristics of intima-media complex included evaluation of its echogenicity and preservation of layers differentiation. Atherosclerotic plaque was detected as an increase in IMT by more than 1.3 mm for CCA or as local increase in IMT by 0.5 mm.

Data statistical treatment included description of quantitative and qualitative variables using the following methods: Shapiro-Wilk's test, Pearson's chi-square test, Z-test with Bonferroni correction, two-tailed Student's t-test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, Goodman-Kruskal *gamma* coefficient of rank correlation. Data statistical treatment was performed using the IBM SPSS Statistics 23.0 package.

Results

Characteristics of the examined sample are listed in the Table 1. The total group of men revealed a tendency to increased body mass index, at that obesity incidence rate was 28.7% ($n=87$), 42.3% of the participants ($n=128$) were smokers, 32.7% ($n=99$) had increased total cholesterol level. 70 people (23%) revealed elevated BP: 44 men (14.5%) had HT of 1 degree, 18 (5.9%) – degree 2, and 8 (2.6%) – degree 3. Analysis of patients with normal and elevated BP was further carried out separately.

Mean systolic BP (SBP) in the group with HT was $141 \pm 1.59 \text{ mm Hg}$, mean diastolic BP (DBP) – $98 \pm 0.99 \text{ mm Hg}$. Mean SBP in the normotensive group was $116 \pm 0.63 \text{ mm Hg}$, mean DBP – $70 \pm 0.44 \text{ mm Hg}$. The groups differed by body mass indices with prevalence of abdominal obesity. Values of waist and hip circumferences differed significantly between the groups and were higher in hypertensive patients. Mean heart rate was also significantly higher in the hypertensive group than in non-hypertensive one and amounted to 78 ± 1.2 beats per minute.

Hypertensive patients revealed significantly higher indices of serum lipid profile: increased total cholesterol, LDL, TG levels and atherogenic index (Table 2).

Ultrasound scanning revealed increased IMT of both right and left CCA and also mean IMT in hypertensive patients. The group of hypertensive patients had significantly higher summary 10-year risk of fatal CVD by the SCORE scale. At that contribution of SBP in the

«foot-to-foot», т.е. от начала (основания) зарегистрированной в одной точке волны до начала другой. Для определения СПВ с помощью пьезоэлектрического тонометра Millar последовательно обнаруживали импульсы в области правой общей сонной артерии (ОСА) и с коротким промежутком – правой бедренной артерии, одновременно регистрируя ЭКГ. Время определялось от зубца R на ЭКГ, используемого в качестве точки отсчета. СПВ вычисляется, исходя из времени запаздывания (Δt). Путь (D), пройденный волной, приравнивается к поверхностному расстоянию между двумя участками регистрации. СПВ вычисляется как $СПВ = D(\text{метры}) / \Delta t(\text{секунды})$. Полученный результат СПВ умножается на 0,8. Согласно Европейскому Консенсусу экспертов по артериальной жесткости пороговым значением была признана величина $СПВ > 10 \text{ м/с}$ [17].

Оценка ТИМ сонных артерий проводилась методом ультразвукового дуплексного сканирования магистральных сосудов шеи в В-режиме при параллельной записи ЭКГ. Для этого использовалось специальное приложение программы Q-LAB (Philips). ТИМ измерялась по задней стенке правой и левой ОСА. Структурная характеристика комплекса интима-медиа включала анализ эхогенности и оценку сохранности дифференцировки на слои. Наличие атеросклеротических бляшек было идентифицировано как увеличение ТИМ более 1,3 мм для ОСА или как локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм.

Статистический анализ данных включал описание количественных и качественных переменных, с использованием теста Шапиро-Уилка, критерия Пирсона (χ^2), Z-критерия с поправкой Бонферрони, двусторонний t-тест Стьюдента, теста Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, коэффициента ранговой корреляции *гамма* Гудмана-Краскела. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты

Характеристика обследованной выборки представлена в табл. 1. В общей группе мужчин выявлена тенденция к повышению индекса массы тела, при этом частота ожирения составила 28,7% ($n=87$), курящих было 42,3% ($n=128$), частота гиперхолестеринемии – 32,7% ($n=99$). Повышенное АД выявлено у 70 человек (23%), при этом АГ 1-й степени – у 44 мужчин (14,5%), АГ 2-й степени – у 18 (5,9%), АГ 3-й степени – у 8 (2,6%). Анализ данных пациентов с нормальным и повышенным АД далее проводился отдельно.

В группе с АГ среднее систолическое АД (САД) составило $141 \pm 1,59 \text{ мм рт.ст.}$, среднее диастолическое АД (ДАД) – $98 \pm 0,99 \text{ мм рт.ст.}$. В группе с нормальным АД среднее САД составило $116 \pm 0,63 \text{ мм рт.ст.}$, среднее ДАД – $70 \pm 0,44 \text{ мм рт.ст.}$. Выделенные группы отличались по показателям массы тела с преобладанием абдоминального типа ожирения. Выявлено значимое различие окружностей талии и бедер, которые были выше у пациентов с АГ. Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в группе пациентов с АГ также

Table 1. General characteristics of the examined sample of males

Таблица 1. Общая характеристика обследованной выборки лиц мужского пола

Parameter / Параметр	M	95% CI / 95% ДИ	SD / СО	Min	Max
Age, years / Возраст, лет	42.9	42.2-43.8	0.5	41.7	44.1
Body mass, kg / Масса тела, кг	89.0	66.0-117.0	16.5	54.0	152.0
Height, cm / Рост, см	179.5	170.0-190.0	6.0	164.0	204.0
Quetelet index, kg/m ² / Индекс Кетле, кг/м ²	27.6	20.9-36.6	4.8	17.0	45.9
WC, cm / ОТ, см	94.2	75.0-119.0	13.3	68.0	135.0
HC, cm / ОБ, см	101.1	89.0-114.0	7.9	84.0	134.0
WC/HC / ОТ/ОБ	0.93	0.80-1.07	0.08	0.69	1.16
WC/Height / ОТ/Рост	0.53	0.41-0.66	0.07	0.37	0.75
ASFT (left), mm / КСЖ (слева), мм	29.9	12.6-41.0	9.4	4.7	41.3
SSFT (left), mm / КСЛ (слева), мм	25.1	9.8-40.0	9.8	6.0	41.9
TSFT (left), mm / КСТ (слева), мм	14.4	5.5-29.1	6.9	3.6	41.0
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	122	103-149	15	81	180
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	82	67-104	11	53	125
Heart rate, bpm / ЧСС, уд/мин	74	60-92	10	46	108
TC, mmol/l / ХС общий, ммоль/л	5.7	3.9-7.7	1.2	2.7	12.9
HDL, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.0	0.6-1.6	0.3	0.4	2.6
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.4	0.5-3.3	0.9	0.4	5.9
LDL, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	4.1	2.3-5.8	1.2	1.5	10.5

M – mean, CI – confidence interval, SD – standard deviation
 WC – waist circumference, HC – hip circumference, ASFT – abdomen skin fold thickness, SSFT – subcapular skin fold thickness, TSFT – triceps skin fold thickness, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, TC – total cholesterol, HDL – high-density lipoproteins, TG – triglycerides, LDL – low-density lipoproteins

M – средняя, ДИ – доверительный интервал, СО – стандартное отклонение
 ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, КСЖ – толщина кожных складок на животе, КСЛ – толщина кожных складок под лопаткой, КСТ – толщина кожных складок над трицепсом, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

10-year risk accounted for $11.5\% \pm 2.72$, while that of total cholesterol level – $41.5\% \pm 4.37$. The examined groups did not differ significantly by incidence rates of family history of ischemic heart disease, strokes and diabetes mellitus in fathers. At that parental history revealed significantly more often presence of HT and diabetes mellitus in mothers in the group of hypertensive men.

HT positively correlated with obesity, especially with abdominal type, and increased TG level, that indirectly reflects impaired nutrition and metabolic syndrome development. At that statistically significant correlations of HT with physical activity level, alcohol consumption, decreased HDL and increased LDL levels were not found. It is surprisingly, but the non-hypertensive group had more smokers than the group of hypertensive people (Table 3).

Arterial stiffness parameters and central pressure were significantly higher in the hypertensive group. We analyzed correlations of the main arterial wall stiffness parameters (PWV, augmentation index cor-

была значимо выше, чем у пациентов с нормальным АД, и составила $78 \pm 1,20$ ударов в минуту.

Показатели липидного спектра были значимо выше в группе с АГ: отмечалось повышение ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ТГ, коэффициента атерогенности (табл. 2).

При ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов шеи выявлено, что ТИМ как правой, так и левой ОСА, а также средняя ТИМ у пациентов с АГ были значимо выше. Суммарный риск развития фатальных ССЗ в ближайшие 10 лет по шкале SCORE был значимо выше в группе с АГ. При этом вклад САД в суммарный риск составил $11,5\% \pm 2,72$, ОХС – $41,5\% \pm 4,37$. Обследованные группы существенно не отличались по частотеотягощенности наследственности по ишемической болезни сердца, инсультам и сахарному диабету у отцов. В то же время анамнез родителей показал, что в группе мужчин с повышенным АД значимо чаще наблюдалась АГ и сахарный диабет у матерей.

Выявлена положительная корреляция АГ с наличием ожирения, особенно по абдоминальному типу, повышенным уровнем ТГ, что косвенно отражает нарушение питания и раз-

Table 2. Indices of the lipid profile in the examined males

Таблица 2. Показатели липидного спектра у обследованных мужчин

Parameter / Параметр	Hypertension / Артериальная гипертензия				p
	absent / нет, n=233		present / есть, n=70		
	M	SD / CO	M	SD / CO	
Total cholesterol, mmol/l / ХС общий, ммоль/л	5.6	1.1	6.1	1.6	0.019
HDL, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.0	0.3	0.9	0.3	0.093
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.3	0.9	1.8	1.1	0.004
LDL, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	4.0	1.1	4.4	1.4	0.020
Atherogenic index / Коэффициент атерогенности	5.1	2.2	6.2	3.3	0.008
M – mean, SD – standard deviation					
HDL – high-density lipoproteins, TG – triglycerides, LDL – low-density lipoproteins					
M – средняя, CO – стандартное отклонение					
ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности					

Table 3. Incidence rates of risk factors in the groups of males with normal blood pressure and hypertension

Таблица 3. Сравнительная частота факторов риска в группах мужчин с нормальным уровнем артериального давления и артериальной гипертензией

Risk factors / Факторы риска		Hypertension / Артериальная гипертензия				p Pearson's χ^2 test χ^2 Пирсона
		absent / нет, n=233		present / есть, n=70		
		n	%	n	%	
Smoking / Курение	absent / нет	144	61.8	31	44.3	0.009
	present / есть	89	38.2	39	55.7	
Low physical activity / Низкая физическая активность	absent / нет	170	73.0	54	77.1	0.485
	present / есть	63	27.0	16	22.9	
Alcohol consumption / Употребление алкоголя	absent / нет	17	8.6	4	6.0	0.493
	present / есть	181	91.4	63	94.0	
Overweight / Избыточная масса тела	absent / нет	139	59.7	47	67.1	0.259
	present / есть	94	40.3	23	32.9	
Obesity / Ожирение	absent / нет	185	79.4	31	44.3	<0.001
	present / есть	48	20.6	39	55.7	
Abdominal obesity (WC>94 cm) Абдоминальное ожирение (ОТ>94 см)	absent / нет	149	63.9	16	22.9	<0.001
	present / есть	84	36.1	54	77.1	
TG $\geq$ 1.7 mmol/l / ТГ $\geq$ 1.7 ммоль/л	absent / нет	183	78.5	43	61.4	0.004
	present / есть	50	21.5	27	38.6	
HDL<1.0 mmol/l / ХС ЛПВП<1.0 ммоль/л	absent / нет	102	43.8	22	31.4	0.065
	present / есть	131	56.2	48	68.6	
LDL>3.0 mmol/l / ХС ЛПНП> 3.0 ммоль/л	absent / нет	41	17.6	11	15.7	0.714
	present / есть	192	82.4	59	84.3	
Serum glucose $\geq$ 6.1 mmol/l Глюкоза сыворотки $\geq$ 6.1 ммоль/л	absent / нет	223	95.7	62	88.6	0.027
	present / есть	10	4.3	8	11.4	
Metabolic syndrome / Метаболический синдром	absent / нет	142	60.9	52	74.3	0.041
	present / есть	91	39.1	18	25.7	
TG – triglycerides, HDL – high-density lipoproteins, LDL – low-density lipoproteins						
ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности						

rected to pulse) with different risk factors (Table 4). Mean IMT significantly correlated with augmentation index and augmented BP, but we did not reveal correlation between IMT and PWV.

Correlation analysis demonstrated positive correlation between parameters of arterial stiffness and mean

витие метаболического синдрома. При этом не получено статистически значимой корреляции АГ с уровнем физической активности, употреблением алкоголя, пониженным уровнем ХС ЛПВП и повышенным уровнем ХС ЛНП. Парадоксально, что курение чаще отмечалось в когорте, не страдающей АГ (табл. 3).

Table 4. Pearson's correlations (r) between the studied indices in the sample of 43-year-old men

Таблица 4. Корреляции Пирсона (r) между исследуемыми показателями в выборке мужчин 43 лет

Parameter / Параметр	Augmented BP, mm Hg Аугментационное АД, мм рт. ст. n=303	Aix (corrected to pulse), % Аix (с поправкой на пульс), % n=303	PWV, m/s СРПВ, м/сек n=301
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	0.271***	0.305***	0.256***
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	0.232***	0.298***	0.228***
Heart rate, bpm / ЧСС, уд/мин	-0.202**	0.188**	0.133**
CCA IMT, mm / ТИМ ОСА, мм	0.125*	0.131*	-0.010
Augmented BP, mm Hg / Аугментационное АД, мм рт.ст.	-	0.799***	0.196***
Aix (corrected to pulse), % / Aix (с поправкой на пульс), %	0.799***	-	0.232***
PWV, m/s / СРПВ, м/сек	0.196***	0.232***	-
Central SBP, mm Hg / ЦСАД, мм рт.ст.	0.585***	0.506***	0.329***
Central DBP, mm Hg / ЦДАД, мм рт.ст.	0.312***	0.400***	0.260***
Central pulse pressure, mm Hg / ЦПАД, мм рт. ст.	0.695***	0.386***	0.225***
Total cholesterol, mmol/l / ХС общий, ммоль/л	0.043	0.103	0.121*
HDL, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	-0.019	-0.075	-0.045
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	0.006	0.078	0.083
LDL, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	0.051	0.107	0.107

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, CCA IMT – common carotid artery intima-media thickness, Aix – augmentation index, PWV – pulse wave velocity, TG – triglycerides, HDL – high-density lipoproteins, LDL – low-density lipoproteins

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТИМ ОСА – толщина комплекса интим-медиа общей сонной артерии, Aix – индекс аугментации, СРПВ – скорость пульсовой волны, ЦСАД – центральное систолическое артериальное давление, ЦДАД – центральное диастолическое артериальное давление, ЦПАД – центральное пульсовое артериальное давление, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

SBP and DBP (in the brachial artery), and also heart rate. Central SBP, DBP and pulse BP significantly and positively correlated with arterial stiffness indices. So, aortic SBP directly correlated with PWV ($r=0.3$), augmentation index ($r=0.5$) and augmented BP ($r=0.58$; $p<0.05$ for all the coefficients).

Besides, arterial stiffness parameters correlated with total cholesterol level and did not correlate with HDL, LDL and TG ones.

Discussion

Our study revealed HT in almost every forth relatively young man at about the age of 40. It is interesting that the risk of HT development was determined by presence of HT in patient's mother and was not dependent on HT in father. This is possibly due to a mitochondrial DNA that is known to be transmitted only from mother to child. A number of studies had demonstrated association between mitochondrial DNA and RNA mutations and HT development [18-20]. The data are in line with genetic studies which revealed association of mitochondrial DNA polymorphism with HT and left ventricle hypertrophy [21]. Our study demonstrated relationship between metabolic syn-

Показатели жесткости артерий и центрального давления были значимо выше в группе с АГ. Была проанализирована взаимосвязь основных показателей жесткости сосудистой стенки (СРПВ, индекса аугментации с поправкой на пульс) с различными ФР (табл. 4). При сравнении показателей жесткости артерий и дуплексного сканирования получена достоверная корреляция средней ТИМ с индексом аугментации и аугментационным АД, но не выявлено корреляции ТИМ и СРПВ.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие положительной корреляции параметров жесткости артерий со средним САД и ДАД на плечевой артерии, а также с ЧСС. Отмечена достоверная положительная корреляция центрального САД, ДАД и пульсового АД с показателями сосудистой жесткости. Так, САД в аорте прямо коррелировало со СРПВ ($r=0,3$), индексом аугментации ($r=0,5$), аугментационным АД ($r=0,58$; $p<0,05$ для всех коэффициентов).

Кроме этого, отмечена корреляция показателей жесткости сосудов с общим ХС. Не выявлено связи жесткости артерий с уровнями ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ.

Обсуждение

Наше исследование показало, что в группе сравнительно молодых мужчин к 40 годам АГ выявляется прак-

drome (abdominal obesity in the first place) and HT development with no correlation of this state with physical activity level. The factor of excessive nutrition obviously has a value. At the same time genetic nature of these changes is possible with probable involvement of mitochondrial DNA mutations. Some data confirm contribution of mitochondrial oxidative stress to metabolic syndrome development, this reflects connection between HT and metabolic syndrome and possibility of genetic predisposition for these states [22,23].

The received results of the dependence of TIM on the presence of HT are in line with data of many trials that had reported similar changes of intima-media complex in hypertensive patients of young age [24,25]. According to M. Bots et al. data (Rotterdam Study) increased IMT in HT is accompanied by elevation of relative risk of the first stroke by 4.8 times [26].

Our study showed close correlation between arterial stiffness and HT, at that arterial stiffness was already revealed in early stages of HT and in rather young age. Arterial stiffness did not correlate with dyslipidemia and diabetes mellitus in young patients. Correlation between arterial stiffness and severity of atherosclerotic lesions was ambiguous, so, we received significant correlation of mean IMT with augmentation index and augmented BP, but did not reveal association between IMT and PWV. This is in line with ambivalent data of PWV correlation with severity of atherosclerotic lesions [27]. The received correlation of augmentation index with mean IMT in the hypertensive group confirms that this index is incremented in HT and associates with target organs damage, including carotid intima-media complex. The revealed arterial stiffness dependence on heart rate indicates on decrease in arterial wall compliance at heart rate acceleration, this to a greater degree affects arteries of the elastic type [28].

In the case of aortic stiffness evaluation combined determination of central pulse wave parameters and aortic PWV is considered optimal. Analysis of central pulse wave parameters revealed their significant increase in the group of hypertensive patients. Central BP (pressure in aorta) and augmentation index are surrogate markers of arterial stiffness and determine the whole vascular bed state from coronary arteries to microcirculatory bloodstream. Large arteries are significantly more elastic than peripheral ones in healthy young individuals. Prominent stiffness gradient results in increased pulse wave amplification in young people with consequent significant difference between peripheral and central pressures. That is why levels of peripheral SBP and pulse pressure do

тически у каждого четвертого пациента. Обнаружен интересный факт, что риск развития АГ обусловлен наличием АГ у матери и не зависит от наличия АГ у отца. Возможно, это связано с митохондриальной ДНК, которая, как известно, передается только от матери к ребенку. В ряде работ показана связь мутаций митохондриальных ДНК и РНК с развитием АГ [18-20]. Данные согласуются с генетическими исследованиями, которые выявили связь полиморфизма митохондриальной ДНК с развитием АГ и гипертрофией левого желудочка [21]. В настоящей работе была выявлена взаимосвязь метаболического синдрома, и, в первую очередь, абдоминального ожирения с развитием АГ, при этом не было обнаружено связи этих состояний с уровнем физической активности. Очевидно, имеет значение фактор избыточного питания. В то же время возможна генетическая природа этих изменений, вероятно, связанная с мутациями митохондриальной ДНК. Имеются данные, подтверждающие роль митохондриального оксидативного стресса в развитии метаболического синдрома, что отражает наличие связи АГ и метаболического синдрома и может быть генетически обусловленным [22, 23].

Полученные результаты зависимости ТИМ от наличия АГ согласуются с данными многих исследований, в которых подобные изменения обнаруживались у пациентов с АГ в молодом возрасте [24, 25]. По данным М. Bots и соавт. (Роттердамское исследование), увеличение ТИМ при АГ сопровождается повышением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза [26].

В нашем исследовании было выявлено, что жесткость артерий тесно связана с наличием АГ и развивается уже на ранних стадиях в довольно молодом возрасте. При этом жесткость сосудов у молодых пациентов не была связана с наличием дислипидемии и сахарного диабета. Неоднозначна взаимосвязь жесткости артерий и степени атеросклеротического поражения сосудов, так была получена достоверная корреляция средней ТИМ с индексом аугментации и аугментационным АД, но не выявлено корреляции ТИМ и СПВ. Это согласуется с разноречивыми данными о связи СПВ со степенью атеросклеротических изменений [27]. Полученная связь индекса аугментации со средней ТИМ в группе с АГ подтверждает, что данный показатель увеличивается при АГ и ассоциирован с повреждением органов-мишеней, в том числе, ТИМ сонной артерии. Установленная нами зависимость жесткости артериальной стенки от ЧСС указывает на то, что при увеличении пульса растяжимость сосудистой стенки снижается, что затрагивает в большей степени сосуды эластического типа [28].

С целью анализа аортальной жесткости оптимальным является сочетанное определение показателей центральной пульсовой волны с измерением аортальной СПВ. Анализ показателей центральной пульсовой волны показал достоверное увеличение их в группе с АГ. Центральное АД (давление в аорте) и индекс аугментации являются суррогатными показателями жесткости артерий и определяют состояние

not reflect level of the central pressure in this age. In hypertensive patient of any age a stiffness gradient between large and peripheral arteries decreases due to reduced elasticity of large arteries [29]. Aortic pulse BP was recently reported to have significant prognostic value even in early stages of atherosclerosis development [30]. Besides, central aortic BP was proved to be the most sensitive indicator of both target organs damage and risk for different CVD not only in patients with atherosclerosis [31] but also in healthy persons [32]. The «REASON» and «ASCOT» trials demonstrated for the first time that central BP is responsible for left ventricle hypertrophy and cardiovascular outcomes to a greater degree than BP measured in the arm [33,34].

Conclusion

Almost every fourth patient among examined males revealed increased BP by age of 40 years. Risk for HT development was determined by presence of HT in mother and did not depend on HT in father. HT development correlated with obesity, at that level of physical activity, moderate alcohol consumption and smoking did not influence HT development in young men. Arterial stiffness correlated with HT closely and already developed in early stages in rather young age. Arterial stiffness was not associated with dyslipidemia and diabetes mellitus in men. Correlation of arterial stiffness and degree of early atherosclerotic lesions is ambivalent.

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

сосудистого русла от коронарных артерий до микроциркуляторного русла. У здоровых молодых людей магистральные артерии значительно более эластичны, чем периферические. Выраженный градиент жесткости и усиление за счет этого амплификации пульсовой волны у молодых приводит к существенной разнице между периферическим и центральным давлением. Поэтому уровни периферического САД и пульсового давления в этом возрасте не отражают уровень центрального давления. В то же время при наличии АГ, несмотря на возраст, градиент жесткости между центральными и периферическими артериями уменьшается за счет снижения эластичности центральных артерий [29]. В последнее время установлено, что большей прогностической значимостью обладает величина аортального пульсового АД, даже на субклинической стадии развития атеросклероза [30]. Кроме того, доказано, что центральное аортальное АД является наиболее чувствительным индикатором повреждения органов-мишеней, а также риска различных ССЗ не только у пациентов с атеросклерозом [31], но и у здоровых лиц [32]. Исследования «REASON» и «ASCOT» впервые продемонстрировали, что снижение центрального АД в большей степени, чем АД на плече, ответственно за уменьшение гипертрофии левого желудочка и сердечно-сосудистые исходы [33, 34].

Заключение

В группе среди обследованных мужчин к 40-годам повышение АД обнаруживается практически у каждого четвертого пациента. Риск развития АГ обусловлен наличием АГ у матери и не зависит от АГ у отца. Имеется взаимосвязь развития АГ с ожирением, при этом уровень физической активности, умеренное употребление алкоголя и курения не влияет на развитие артериальной гипертензии у молодых мужчин. Жесткость артерий тесно связана с АГ и развивается уже на ранних стадиях, в довольно молодом возрасте. Жесткость сосудов у мужчин не была связана с наличием дислипидемии и сахарного диабета. Неоднозначна взаимосвязь жесткости артерий и степени атеросклеротического поражения сосудов на ранних стадиях.

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

References / Литература

- Boytsov S.A. Noncommunicable diseases: stepping up the fight. Bulletin of World Health Organization. 2015;93(1):9-10.
- Demographic Yearbook of Russia 2015. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat 2015. (In Russ.) [Демографический ежегодник России. 2015. Статистический сборник. Москва: Росстат 2015].
- Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A., Boytsov S.A. Trends of arterial hypertension in Russia: Is there a progress in prescription of antihypertensive therapies? (results of studies in 1993-2013). Serdtse. 2015;14(6):389-96. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Бойцов С.А. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993-2013 гг.). Сердце. 2015;14(6):389-96].
- Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. J Hypertension. 2015;66(3):698-722.
- Cecelj M., Chowniczky P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. J R Soc Med Cardiovasc Dis. 2012;1:11.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003;34:1203-6.
- O'Rourke M.F., Safar M.E., Nichols W.W. Pulse wave form analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism [letter]. J Hypertens. 2004;22:1633-4.
- Saji N, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness: Tsunami Effect in the Brain? Pulse (Basel). 2016;3(3-4):182-9.
- Bruno R.M., Carotoni G., Stea F, et al. Carotid and aortic stiffness in essential hypertension and their relation with target organ damage: the CATOD study. J Hypertens. 2016;10:310-18.
- Sedaghat S., Mattace-Raso F.U., Hoorn E.J. et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2190-7.
- Messas E., et al. Arterial wall elasticity: state of the art and future prospects. Diagn Interv Imaging. 2013;94(5):561-9.
- Husmann M., et al. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. Vasa. 2015;44(5):341-8.
- Sporisevic L., Krzelj V., Bajraktarevic A., Jahic E. Evaluation of cardiovascular risk in school children. Bosn J Basic Med Sci. 2009;9(3):182-6.
- Kyvelou S.M., Yssoulis G.P., Karpanou E.A., et al. Arterial hypertension parental burden affects arterial stiffness and wave reflection to the aorta in young offsprings. Int J Cardiol. 2010;144:156-60.
- Craig C.L., Marshall A.L., Sjostrom M., et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003;35(8):1381-95.
- Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms - 2005. Available at: <http://www.ipaq.ki.se/> [Checked by 23 April 2016].
- Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30:445-8.
- Xu M., He Y., Geng J., et al. The mitochondrial tRNAMet/tRNA^{Gln}A4401G and tRNACysG5821A mutations may be associated with hypertension in two Han Chinese families. Yi Chuan. 2014;36:127-34.
- Zhu C., Lui Y., Gao J., et al. Mitochondrial DNA mutation associated with hypertension in tRNA(Ile) and tRNA(Gln) genes. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2014;31:619-22.
- Liu Y., Li Y., Wang X., et al. Mitochondrial tRNA mutations in Chinese hypertensive individuals. Mitochondrion. 2016;26(28):1-7.
- Buikin S.V., Golubenko M.V., Puzyrev V.P. "Genes for mitochondria" in arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. Mol Biol (Mosk). 2010;44(1):28-32. (In Russ.) [Буйкин С.В., Голубенко М.В., Пузырев В.П. Участие «митохондриальных генов» в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. Молекулярная Биология. 2010;44(1):28-32].
- Nicolson G.L. Metabolic syndrome and mitochondrial function: molecular replacement and antioxidant supplements to prevent membrane peroxidation and restore mitochondrial function. J Cell Biochem. 2007;15;100(6):1352-69.
- Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. Aging Dis. 2015;10;6(2):109-20.
- Belcaro G., Nicolaides A.N., Ramaswami G., et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)). Atherosclerosis. 2001;156(2):379-87.
- Eleid M.F., Lester S.J., Wiedenbeck T.L., et al. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low Framingham risk scores. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(8):802-8.
- Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. Circulation. 1997;96:1432-7.
- Van Popele N.M., Mattace-Raso F.U., Vliegenthart R., et al. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. J Hypertens. 2006;24:2371-6.
- Laurent P., Albaladejo P., Blacher J., et al. Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. Am J Hypertens. 2003;16:363-370.
- Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A., et al. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. J Hypertens. 1992;10:87-92.
- Roman M.J., Okin P.M., Kizer J.R., et al. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. J Hypertension. 2010;28:384-8.
- Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E. et al. Brachialankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. J Atheroscler Thromb. 2010;17(6):658-65.
- Mitchell G.F., Wang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11.
- London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., REASON Project Investigators: Mechanisms(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. J Am Coll Cardiol. 2004;43:92-9.
- Poulter N.R., Wedel B., Dahluf B., et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005;366:907-13.

About the Authors:

Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

Vyatcheslav B. Rozanov – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, State Research Center for Preventive Medicine; Leading Specialist, Department of Public Health, Institute for Leadership and Healthcare Management, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ekaterina Yu. Zvolinskaya – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, State Research Center for Preventive Medicine

Hava S. Pugoeva – MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, State Research Center for Preventive Medicine

Alexandr A. Alexandrov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Chronic Non-Communicable Diseases Prevention in Children and Adolescents, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Розанов Вячеслав Борисович – д.м.н., в.н.с. лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ГНИЦПМ; ведущий специалист департамента общественного здоровья Института лидерства и управления здравоохранением, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Зволинская Екатерина Юрьевна – к.м.н., в.н.с. лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ГНИЦПМ

Пугоева Хава Салмановна – м.н.с. лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ГНИЦПМ

Александров Александр Александрович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ГНИЦПМ

Резкалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании

Алексей Владимирович Панов^{1,2}, Михаил Леонидович Гордеев¹,
Александр Анатольевич Жлоба^{1,2}, Татьяна Федоровна Субботина^{1,2},
Ирина Валентиновна Сухова¹, Манана Иосифовна Бутхашвили¹,
Инга Тенгизовна Абесадзе¹, Марианна Захариевна Алугишвили^{1*},
Наталья Львовна Лоховинина¹, Карина Вячеславовна Корженевская¹,
Мария Владимировна Соловьева¹, Любовь Вячеславовна Михайлова¹,
Елизавета Сергеевна Алексеевская^{1,2}

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Цель. Изучить безопасность применения высокой дозы аторвастатина и ее влияние на суммарный уровень оксида азота и гомоцистеина в плазме крови у больных ишемической болезнью сердца при плановом коронарном шунтировании (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Специальным критерием отбора являлся прием аторвастатина исходно при направлении на хирургическую реваскуляризацию миокарда в дозе 20 мг/сут не менее 30 дней. Непосредственно перед вмешательством наращивали дозу аторвастатина до максимально разрешенной с последующим приемом до 40 мг/сут. Анализировали осложнения после КШ, показатели липидного обмена и биохимические показатели безопасности применения статинов. Продолжительность наблюдения за результатами применения резкалационной терапии аторвастатином составила 3 нед госпитального периода. В работе использован современный энзиматический способ определения суммы оксидов азота с использованием нитратредуктазы. Определение общего гомоцистеина осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Установлено, что аторвастатин в дозе 80 мг за 12 ч и за 2 ч до КШ у больных, ранее принимавших аторвастатин 20 мг/сут, хорошо переносится и приводит к снижению суммарного содержания оксида азота на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л и гомоцистеина на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л ($p < 0,05$ для обоих).

Заключение. Предполагается, что метаболические эффекты высокодозной терапии аторвастатином могут оказывать положительное влияние в отношении ближайшего послеоперационного периода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, резкалационная терапия, аторвастатин.

Для цитирования: Панов А.В., Гордеев М.Л., Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Сухова И.В., Бутхашвили М.И., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В., Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Алексеевская Е.С. Резкалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):301-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-301-308>

Acute Atorvastatin Recapture Therapy in Coronary Artery Bypass Grafting

Alexey V. Panov^{1,2}, Mikhail L. Gordeev¹, Alexander A. Zhloba^{1,2}, Tatiana F. Subbotina^{1,2}, Irina V. Suhova¹, Manana I. Buthashvili¹, Inga T. Abesadze¹, Marianna Z. Alugishvili^{1*}, Natalya L. Lohovinina¹, Karina V. Korzhenevskaya¹, Maria V. Solovyova¹, Lyubov V. Mihaylova¹, Elizaveta S. Alekseevskaya^{1,2}

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Tolstogo ul. 6/8, St. Petersburg, 197022 Russia

Aim. To assess the safety of the application of high-dose atorvastatin and its effect on metabolic parameters, such as the total level of nitric oxide and homocysteine in the blood plasma in patients with ischemic heart disease during a coronary artery bypass surgery (CABG).

Material and methods. The study included 42 patients with stable effort angina II-IV functional class. A special criterion for selection was the taking atorvastatin at a dose of 20 mg/day for at least 30 days before patient was directed to surgical revascularization of the myocardium. Immediately before the intervention, the dose of atorvastatin was increased to the maximum allowed with subsequent taking of 40 mg/day. Complications after CABG, indicators of lipid metabolism and biochemical safety of statin use were analyzed. The duration of observation of results of the acute atorvastatin recapture therapy was 3 weeks during hospital period. We used modern enzymatic method for nitrogen oxides determination with the application of nitrate reductase. Determination of total homocysteine was performed by high performance liquid chromatography.

Results. It was found that atorvastatin 80 mg for 12 hours and 2 hours before CABG in patients previously treated with atorvastatin 20 mg/day is well tolerated and leads to decrease in total levels of nitric oxide by 1.6 (0.18-10.8) $\mu\text{mol/l}$ and homocysteine by 0.9 (0.17-2.69) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$ for both).

Conclusion. It is assumed that the metabolic effects of high-dose therapy with atorvastatin may have a positive influence on the immediate postoperative period.

Keywords: ischemic heart disease, coronary artery bypass grafts surgery, acute statin recapture therapy, atorvastatin.

For citation: Panov A.V., Gordeev M.L., Zhloba A.A., Subbotina T.F., Suhova I.V., Buthashvili M.I., Abesadze I.T., Alugishvili M.Z., Lohovinina N.L., Korzhenevskaya N.V., Solovyova M.V., Mihaylova L.V., Alekseevskaya E.S. Acute Atorvastatin Recapture Therapy in Coronary Artery Bypass Grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):301-308. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-301-308

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Marianna-alugishvili@yandex.ru

Received / Поступила: 12.04.2017

Accepted / Принята в печать: 27.04.2017

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергаемые операции аортокоронарного шунтирования (КШ), имеют значительный риск послеоперационных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий, частота которых по данным крупных рандомизированных клинических исследований составляет от 5 до 20% [1-5]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, так называемые статины, через мощное гиполипидемическое действие эффективно уменьшают риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и играют ключевую роль в первичной и вторичной профилактике ИБС, в том числе, у пациентов при КШ [6-8]. Известно, что активная липидснижающая терапия приводит к стабилизации атеросклеротического процесса в нативных артериях и шунтах и уменьшает необходимость в повторных операциях по реваскуляризации миокарда. В одном из ранних исследований Post-CABG (Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial) с ловастатином у 1351 больного, перенесшего операцию КШ, отмечена стабилизация атеросклеротического процесса в венозных шунтах при достижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 2,6 ммоль/л. По данным повторной ангиографии, выполненной в среднем через 4,3 года от момента включения в исследование, в группе активной липидснижающей терапии ловастатином уменьшилось количество новых поражений шунтов и потребность в повторных операциях по реваскуляризации миокарда [9]. В крупном исследовании TNT (Treating to New Target) из 10001 включенного больного со стабильной ИБС 4654 (46,5%) пациента имели КШ в анамнезе. Оценивали частоту развития таких осложнений, как смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реанимация по поводу асистолии и инсульт в течение 4,9 года на фоне терапии аторвастатином 80 мг (с достижением ХС ЛПНП в среднем до 2,0 ммоль/л) или аторвастатином 10 мг (средний уровень ХС ЛПНП 2,6 ммоль/л). В группе интенсивной гиполипидемической терапии было отмечено снижение суммарной частоты сердечно-сосудистых осложнений на 27% и необходимость в повторной реваскуляризации на 30% при сравнении со стандартной терапией [10].

Кроме благоприятного действия статинов в отношении отдаленных исходов КШ, показано их способность улучшать непосредственные исходы хирургической реваскуляризации миокарда. Так, недавно опубли-

кован масштабный мета-анализ с включением 30955 пациентов, где проанализировано влияние предоперационной терапии статинами на 30-дневный послеоперационный период у пациентов, перенесших изолированное КШ [11]. Результаты этого мета-анализа показали снижение 30-дневной послеоперационной смертности от всех причин на 28% у больных, получавших предоперационную терапию статинами.

Очевидно, что кардиопротективные эффекты применения статинов в раннем послеоперационном периоде КШ выходят за пределы их гиполипидемического действия и, вероятно, определяются широко обсуждаемыми в литературе дополнительными плеiotропными свойствами этой группы препаратов [12, 13]. Предлагается несколько гипотез благоприятного эффекта статинов на сердечную деятельность, такие как стабилизация «уязвимых» бляшек, уменьшение эндотелиальной дисфункции, снижение реактивности тромбоцитов и ингибирование нейтрофилов [14, 15]. Недавние исследования продемонстрировали способность статинов регулировать активность ряда ключевых факторов, участвующих в развитии острого коронарного синдрома (ОКС), включая эндотелиальную окись азота (NO), эндотелин, металлопротеиназы и ингибитор активатора плазминогена [16, 17]. Не исключено, что статины могут стимулировать синтез эндотелиальной NO, уменьшая тормозящее действие окисленных ЛПНП в отношении фермента NO-синтазы. С другой стороны, накапливается довольно большое количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о снижении плеiotропных эффектов статинов при их длительном хроническом приеме [18, 19].

С этих позиций чрезвычайно интересным представляются предпринимаемые в настоящее время попытки применения в клинической практике оригинального метода резкалации дозы статинов (acute statin recapture therapy), т.е. наращивание дозы ранее назначенного препарата незадолго до ситуаций, которые сопровождаются феноменом ишемии-реперфузии, в частности, как это происходит при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) и КШ [20-22]. Клиническим доказательством эффективности подобного приема являются результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE у 383 пациентов со стабильной ИБС и ОКС без подъема сегмента ST [20]. В этом рандомизированном исследовании наращивание высокой дозы

аторвастатина непосредственно перед ЧКВ на фоне хронического применения умеренных доз (минимум 30 дней) привело к снижению больших сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений с 9,4% в контрольной группе до 3,7% в анализируемой группе. Увеличение дозы статина сопровождалось снижением частоты развития перипроцедурного ИМ на 59% и общим снижением биомаркеров повреждения миокарда. Авторы исследования сделали заключение о наличии липиднезависимого кардиопротективного эффекта острого наращивания высокой дозы статинов [23].

Улучшение бюджетного финансирования здравоохранения, создание разветвленной сети региональных и федеральных сосудистых центров позволило существенно увеличить количество больных, подвергаемых КШ в Российской Федерации [24]. В связи с повышением доступности хирургической реваскуляризации миокарда возрастает актуальность вопросов повышения безопасности данного вида высокотехнологичной медицинской помощи за счет совершенствования организационных, технических, методических и медикаментозных подходов. Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности применения высокодозной терапии аторвастатином и ее влияние на метаболические параметры, такие как суммарный уровень оксида азота и гомоцистеина в плазме крови у больных ИБС при плановом КШ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса (ФК), направленные на хирургическую реваскуляризацию миокарда. В конечном результате были отобраны 42 больных. Специальным критерием отбора являлся прием аторвастатина исходно при направлении на КШ в дозе 20 мг/сут не менее 30 дней. Средний возраст отобранных пациентов на момент исследования составил $58,8 \pm 2,5$ года, всего включено 34 мужчин и 8 женщин. Исходные характеристики всех пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Все больные, которые были госпитализированы для хирургической реваскуляризации миокарда, после компьютерной рандомизации были разделены на две равные группы. Пациенты группы А (контроль; $n=21$) продолжали прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. Пациентам группы В (основная; $n=21$) дополнительно за 12 ч (накануне дня операции) и за 2 ч (в день операции) до хирургического вмешательства назначали аторвастатин (Липримар, Pfizer) в дозе 80 мг. Важно подчеркнуть, что суточная доза препарата не превышала максимально разрешенную. Прием аторвастатина в основной и контрольной группе возобновляли в первые трое суток послеоперационного периода в дозе до

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study ($n=42$)

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ($n=42$)

Характеристики	n (%)
Тип стенокардии	
– 2 функциональный класс	9 (21,4)
– 3 функциональный класс	26 (62,1)
– 4 функциональный класс	7 (16,7)
Тяжесть ИБС	
– 1-сосудистое поражение	1 (2,4)
– 2-сосудистое поражение	7 (16,7)
– 3-сосудистое поражение	32 (76,2)
– ствол ЛКА	9 (21,4)
Перенесенный ИМ	15 (35,7)
Предшествующее ЧКВ	10 (23,8)
Предшествующее АКШ	1 (2,4)
ФВ	
– >50%	34 (81,0)
– <50%	8 (19,0)
Факторы риска	
– артериальная гипертензия	39 (92,9)
– сахарный диабет, в т.ч. инсулинзависимый	9 (21,4)
– курение	4 (9,5)
– наследственность по ИБС	29 (69,0)
Периферический атеросклероз	19 (45,2)
ХОБЛ	6 (14,3)
Цереброваскулярные болезни	
– предшествующий инсульт	6 (14,3)
– предшествующая ТИА	3 (7,1)
Лечение	
– бета-адреноблокаторы	2 (4,8)
– иАПФ/сартаны	3 (7,1)
– ацетилсалициловая кислота	3 (7,1)
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛКА – левая коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство, ФВ – фракция выброса, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТИА – транзиторная ишемическая атака	

40 мг, продолжали в течение всего госпитального периода с рекомендациями его дальнейшего приема на амбулаторном этапе с возможным наращиванием дозы до 60-80 мг для достижения целевых значений ХС ЛПНП [25]. Продолжительность наблюдения за результатами применения резкалационной терапии аторвастатином составила 3 нед госпитального периода. Во время первого визита рандомизации проводили физикальное обследование, общеклиническое и биохимическое исследование крови с определением липидограммы, уровень печеночных ферментов, креатинфосфокиназы (КФК). Через 24 ч после КШ, а также на 6-8 день (перевод из кардиохирурги-

ческого отделения) осуществляли плановое общеклиническое и биохимическое исследование крови, контроль печеночных ферментов и КФК (2-й и 3-й визиты). Заключительный 4-й визит проводили перед выпиской больного из стационара с контрольным полным лабораторным исследованием. В течение всего периода наблюдения регистрировали основные нежелательные явления – случаи смерти от любой причины, нефатальный ИМ (согласно консенсусу ESC/ACC/ANA [26]), нефатальные цереброваскулярные события, развитие послеоперационной фибрилляции предсердий (зарегистрированные эпизоды ≥ 5 мин), необходимость повторной реваскуляризации миокарда.

В целях определения референтных интервалов содержания суммы окислов азота у лиц без патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы изучены образцы плазмы крови 58 здоровых добровольцев: 31 человек (6 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет; 27 регулярных доноров крови (14 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 48 до 63 лет. Критериями включения в исследование были удовлетворительное самочувствие, отсутствие хронических заболеваний и острых воспалительных процессов по результатам анкетирования. У всех молодых здоровых лиц артериальное давление на момент забора крови составляло 120/80 мм рт. ст., температура тела – 36,6°C, индекс массы тела (ИМТ) находился в пределах от 19 до 25 кг/м². Среди регулярных доноров крови артериальное давление варьировалось от 110/70 до 140/90 мм рт. ст., ИМТ – от 20 до 30. Во всех случаях имелось информированное согласие на анонимное использование полученных в результате исследования данных. В работе использован современный энзиматический способ определения суммы окислов азота (NOx) с использованием нитратредуктазы [27–29]. Определение общего гомоцистеина осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии по методике, опубликованной ранее [30].

Полученные первичные данные подвергались математической обработке с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро-Вилка и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$) или в виде медианы (5–95 перцентиле). Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических методов после теста на характер распределения выборки. В случае несоблюдения нормального распределения вариант использовали непараметрические методы обработки данных. Для оценки межгрупповых различий использован непараметрический критерий Манна-

Уитни. Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Показатели липидограммы пациентов основной и контрольной групп, поступивших для планового КШ и получающих в течение не менее 30 дней аторвастатин в дозе 20 мг, представлены в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, в обеих группах больных выявлялась выраженная для установленной ИБС гиперхолестеринемия с показаниями к хирургической реваскуляризации. Во многом это определяется практически минимальной дозой назначаемого на амбулаторном этапе аторвастатина (20 мг/сут). Подобная практика типична для Российской Федерации, так, по данным недавнего поликлинического регистра РЕКВАЗА ($n=1642$), который включал лиц с диагнозом артериальная гипертензия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий статины при выраженной гиперхолестеринемии были рекомендованы только в 17,8%. Из принимаемых статинов наиболее часто назначался аторвастатин, как и в выбранной нами когорте пациентов, однако максимальная доза статинов была назначена только 1% пациентов, при этом целевых значений холестерина достигнуто не было [31]. Как и ожидалось, в основной группе пациентов, у которых проводилось наращивание дозы аторвастатина в виде двукратного приема максимально разрешенной дозы препарата непосредственно перед КШ, не отмечалось каких-либо различий по липидным показателям с контрольной группой через 24 ч после хирургического вмешательства.

Table 2. Levels of lipids in patients of the main and control groups who received previously atorvastatin 20 mg/day for at least 30 days

Таблица 2. Показатели липидограммы пациентов основной и контрольной группы, получавших ранее аторвастатин 20 мг/сут не менее 30 дней

Параметр	Основная группа (n=21)	Контрольная группа (n=21)
ОХ, ммоль/л	5,2±0,8	5,1±0,85
ТГ, ммоль/л	1,68±0,2	1,61±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,85	1,07±0,95
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08±0,8	2,81±0,4
ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности		

Значимых различий в клинико-анамнестических показателях, объеме оперативного вмешательства пациентов в контрольной и основной группе не выявлено. Всем больным провели прямую реваскуляризацию миокарда, 2 пациентам (4,8%) – на «работающем сердце». Длительность искусственного кровообращения в среднем составляла $93,25 \pm 14,56$ мин, период пережатия аорты – $62,34 \pm 13,28$ мин, количество шунтов – 3,1. Всего осложнений в послеоперационном периоде на госпитальном этапе было выявлено у 16 (38%) пациентов: постперикардотомный синдром у 8 (19,0%) пациентов; пневмоторакс у 1 (2,17%) больного; застойная пневмония в 1 (2,17%) случае; 7 (16,71%) случаев пароксизмов фибрилляции предсердий; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии у 1 (2,17%) пациента, развитие периоперационного ИМ (V тип) также у 1 (2,17%) пациента. У 26 (62%) пациентов послеоперационный период протекал без каких-либо осложнений. Летальных исходов не зарегистрировано. Очевидно, что число серьезных осложнений у пациентов было минимальным и не имело смысла рассматривать их отдельно в контрольной и основной группе. Следует отметить, что всего за 2015 г. в ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова было выполнено 1565 изолированных операций КШ. При этом госпитальная летальность составила 0,57%, а число случаев ИМ V типа составило 1,71%. Безусловно, подобные положительные результаты КШ во многом определяются высокой оперативной активностью федерального центра, достаточным бюджетным финансированием. Поэтому оценка клинической эффективности рассматриваемого метода форсированной терапии статинами в нашем центре возможна на достаточно большом количестве наблюдений. Так, в настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) StaRT-CABG, которое планируется завершить в 2018 г. и целью которого является как раз оценка эффективности «acute statin recapture therapy» [32]. Интересно, что на этапе планирования данного РКИ при расчете мощности выборки были заложены показатели 30-дневной летальности при КШ – 1,5-4,2% и частота нефатального ИМ – 8-18% (!), что в конечном итоге определило необходимость включения в исследование 2630 пациентов. В нашем исследовании мы провели оценку лабораторной безопасности острой эскалации дозы статинов перед КШ.

При поступлении в стационар исходных различий по группам больных между значениями основных анализируемых показателей – аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминазы, общей креатинфосфокиназы (КФК) – выявлено не было. Вместе с тем, в предоперационном периоде у 1 пациента в контрольной группе было зарегистрировано повышение

уровня трансаминаз в 1,5 раза по отношению к верхней границе нормы. Непосредственно в послеоперационном периоде у 2 из всех 42 наблюдаемых пациентов произошло повышение трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы с последующей нормализацией с интервалом 4-10 дней (одинаково – за счет АСТ и АЛТ) – 1 пациент был в основной группе и 1 – в контрольной. Повышение уровня общей КФК более чем в 10 раз от верхней границы нормы в двух последующих анализах ни в одной из анализируемых подгрупп пациентов не регистрировалось. Таким образом, использование перед КШ короткого высокодозного курса терапии аторвастатином по традиционным биохимическим лабораторным показателям оказалось безопасным.

Значения концентрации NOx предварительно анализировали в двух группах здоровых лиц, и данные референтного интервала представляли в виде медианы и 5-95 перцентиля. Диапазон значений NOx у здоровых лиц от 18 до 25 лет ($n=31$) составил 10,6 (4,6-19,9) мкмоль/л и 16,4 (9,3-36,8) мкмоль/л для возраста 48-63 года ($n=27$). Уровень NOx в основной группе пациентов составил 16,9 (6,4-26,8) мкмоль/л, что выше, чем у доноров младшей возрастной группы ($p<0,05$), и не имеет значимого отличия от содержания суммы окислов азота у доноров второй группы, соответствовавшей по возрасту этим пациентам. Следует обратить внимание также на колебание показателя в более узком диапазоне у пациентов, которые получали постоянную терапию статинами. В основной группе пациентов, у которых проводилось наращивание дозы аторвастатина, наблюдалось значимое снижение NOx на 1,6 (0,18-10,8) мкмоль/л к исходному уровню ($p<0,05$; рис. 1).

У этих пациентов отмечено также снижение уровня общего гомоцистеина ($p<0,05$) в плазме крови на 0,9 (0,17-2,69) мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем 8,7 (4,90-11,3) мкмоль/л. Отсутствие гипергомоцистеинемии у пациентов на фоне проводимой терапии и некоторое его снижение при высокодозной терапии может приводить к уменьшению торможения ответа NO-синтазы за счет снижения уровня внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина. Как известно, этот метаболит гомоцистеина обладает рядом ингибирующих эффектов, в том числе, на NO-синтазную активность в эндотелиоцитах [33,34]. Улучшение функции клеток сосудистой стенки также связано и с положительным влиянием на транспорт липопротеидами жирных кислот и холестерина, а также за счет уменьшения связывания гомоцистеиновых остатков апо-белками липопротеидов [35, 36].

Относительно различий концентрации NOx, ассоциированных с возрастом 50-59 лет, на достаточно больших выборках обнаружено повышение концентрации

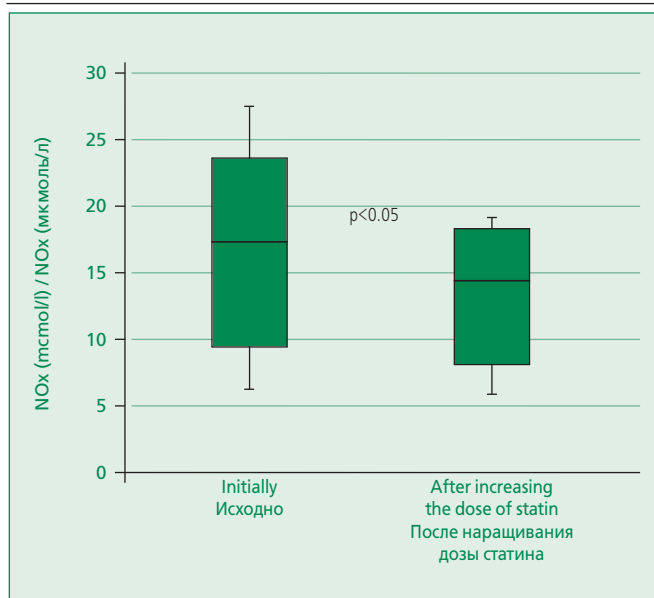


Figure 1. The level of products of NO-synthase activity in patients of the main group in the course of increasing the dose of statin

Рисунок 1. Уровень продуктов NO-синтазной активности у пациентов основной группы в ходе наращивания дозы статина

NOx у более молодых лиц, как у мужчин, так и у женщин [37]. В более поздней работе по исследованию концентрации NOx у взрослых лиц указано на увеличение с возрастом верхней границы референтного интервала для данного показателя, а также на разнонаправленное изменение этой границы у мужчин и женщин при увеличении ИМТ [38]. Повышение базового уровня окислов азота, по-видимому, зависит от постепенной активации индуцибельной изоформы NO-синта-

Table 3. Effect of atorvastatin 40 mg/day on lipid levels in patients with IHD after CABG who previously received atorvastatin 20 mg/day (n=30)

Таблица 3. Влияние аторвастатина 40 мг/сут на показатели липидного обмена у больных ИБС после КШ, ранее получавших аторвастатин 20 мг/сут (n=30)

Параметр	Исходно до КШ (20 мг/сут)	Через 3 нед после КШ (40 мг/сут)
ОХ, ммоль/л	5,2±0,5	4,5±0,4*
ТГ, ммоль/л	1,64±0,2	1,54±0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,7	1,08±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,96±0,4	2,39±0,8*

*p<0,05 по сравнению с исходным значением

ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды,
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности,
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

зы, которая обусловлена активацией моноцитов-макрофагов на различные виды воспаления. Фоновый уровень окислов азота, зависящий от суммарной активности NO-синтаз, определяет необходимость большей выработки оксида азота при реализации регуляторной функции эндотелиальной NO-синтазы. Более низкий уровень фоновой продукции окислов азота у лиц молодого возраста свидетельствует о лучших условиях для проявления регуляторной функции при выбросе оксида азота эндотелием. По-видимому, влияние статинов на генерацию оксида азота и гомоцистеина можно также расценивать как благоприятный метаболический сдвиг, наблюдаемый в условиях форсированного применения данной группы препаратов.

Как указано выше, условием включения в наше исследование было применение до КШ в течение не менее 30 дней аторвастатина в дозе 20 мг/сут. После КШ суммарно 32 больным основной и контрольной групп аторвастатин назначался в дозе 40 мг/сут. У 2-х пациентов на 3-м визите дозу уменьшили до исходной в связи с тенденцией к повышению активности трансаминаз. Повышения уровня КФК, мышечных симптомов, возможно, связанных с применением статинов, не зафиксировано. Такая в целом хорошая переносимость аторвастатина, скорее всего, обусловлена тем, что больные уже до включения в исследование на амбулаторном этапе получали препарат достаточно длительно и без побочных эффектов, хотя и в меньшей дозе. Динамика показателей липидного профиля к заключительному 4-му визиту исследования перед выпиской у 30 больных на аторвастатине в удвоенной дозе представлена в табл. 3.

Суммарно через 3 нед применения удвоенной дозы аторвастатина после КШ величина ХС ЛПНП дополнительно снизилась на 15% и достигла уровня <2,6 ммоль/л у 18 больных (60%). У 6 больных (20%) терапия привела к снижению уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, то есть, к достижению целевого уровня, согласно последним международным рекомендациям [25, 39].

Заклучение

Аторвастатин (Липримар) в дозах 80 мг за 12 ч и 80 мг за 2 ч до планового коронарного шунтирования у больных, ранее принимавших препарат 20 мг/сут не менее 30 дней, хорошо переносится, не приводит к дополнительным нежелательным периоперационным эффектам, включая повышение активности печеночных ферментов и КФК в крови.

Резкалационная терапия аторвастатином приводит к ряду положительных сдвигов метаболических показателей, характерных для их изменений в пределах референтных интервалов: к уменьшению исходного уровня суммарного содержания окислов азота и уровня гомоцистеина одновременно с кор-

рекции других маркеров метаболических сдвигов, участвующих в патогенетических механизмах прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Сдвиг в содержании изученных метаболитов в плазме крови отражает значительное положительное влияние острого применения высокой дозы статинов на метаболизм в тканях на фоне их хронического приема в умеренных дозах и позволяет предполагать благоприятный эффект подобного приема в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка методов этапной реабилитации и критериев эффективности сни-

жения риска повторных коронарных событий у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда».

Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никак не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The work is executed as the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of methods for the terminal rehabilitation and criteria for the effectiveness of reducing the risk of recurrent coronary events in patients undergoing myocardial revascularization".

Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer Company, that did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

- Alexander J.H., Emery Jr R.W., Carrier M., et al. Efficacy and safety of pyridoxal 5'-phosphate (MC-1) in high-risk patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the MEND-CABG II randomized clinical trial. *JAMA*. 2008;299(15):1777-87.
- Boyce S.W., Bartels C., Bolli R., et al. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery patients: results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(2):420-27.
- Funkat A.K., Beckmann A., Lewandowski J., et al. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60(6):371-82.
- Mentzer Jr R.M., Bartels C., Bolli R., et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1261-70.
- Verrier E.D., Shernan S.K., Taylor K.M., et al. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291(19):2319-27.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E., et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
- Knatterud G.L., Rosenberg Y., Campeau L., et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Post CABG Investigators. Circulation*. 2000;102(2):157-65.
- The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336:153-62.
- Shah S.J., Waters D.D., Barter P., et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;20:1938-43.
- Wang J., Gu C., Gao M., et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced 30-day post-operative all-cause mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A meta-analysis of large size observational studies. *International Journal of Cardiology*. 2015;181:11-3.
- Ludman A., Venugopal V., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122(1):30-43.
- Laufs U., Adam O. Acute effects of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):71-3.
- Chen J., Nagasawa Y., Zhu B.M. Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. *J Pharmacol Sci*. 2003;93:87-94.
- Rosenstock R.S., Tangney C.C. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998;279:1643-50.
- Dubuis C., May L., Alonso F., et al. Atorvastatin-loaded hydrogel affects the smooth muscle cells of human veins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;347:574-81.
- Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? *Exp Clin Cardiol*. 2012;17:227-36.
- Mensah K., Mocanu M.M., Yellon D.M. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1287-91.
- Schulz R. Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1292-4.
- Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):558-65.
- Mensah K., Mocanu M.M., Yellon D.M. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1287-91.
- Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Deppe A.C., et al. Rosuvastatin reloading before cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur Surg Res*. 2013;50(1):1-13.
- Ellis S.G., Anwaruddin S. Recapturing the magic: revisiting the pleiotropic effects of statins in percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):566-8.
- Bokeria L.A. Optimization of calculating cardiac care needs of patients with cardiovascular disease. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2008;4:24-7. (In Russ.) [Бокерия Л.А. Оптимизация расчета потребности кардиохирургической помощи больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008;4:24-7].
- 2014 ESC/EAS Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
- Thygesen K.A.J., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-98.
- Ramesh S.S., Prasanthi A., Bhat D.I., et al. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(1):S22-7.
- Purnak T., Beyazit Y., Ibis M., et al. The involvement of nitric oxide in the physiopathology of hepatoportal sclerosis. *Clin Biochem*. 2012;45(16-17):1450-54.
- Yoon Y., Song J., Hong S.H., Kim J.Q. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clin Chem*. 2000;46(10):1626-30.
- Zhloba A.A., Subbotina T.F. Homocysteinylation score of high-molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893-99.
- Zhloba A.A., Subbotina T.F., Alekseevskaya E.S., Golubev R.V. Evaluation of homocysteine transport proteins and metabolic disorders in patients treated with chronic hemodialysis. *Nefrologiya i Dializ*. 2015;17(2):193-200. (In Russ.) [Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С., Голубев Р.В. Оценка переноса гомоцистеина белками и метаболические нарушения у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология и Диализ*. 2015;17(2):193-200].
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Jakushin S.S., et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according REKVAZA register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612-16. (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):612-6].
- Liakopoulos O., Kuhn E., Hellmich M., et al. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2015;170:46-54.e2.
- Zhloba A.A. Laboratory diagnosis with hyperhomocysteinemia. *Kliniko-Laboratornyy Konsilium*. 2009;1:49-60. (In Russ.) [Жлоба А.А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. *Клинико-Лабораторный Консилиум*. 2009;1:49-60].

34. Zhloba A.A. Asymmetric dimethylarginine as a mediator and a marker of endothelial dysfunction. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2007;13(2):119-27. (In Russ.) [Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции. Артериальная гипертензия. 2007;13(2):119-27].
35. Zinellu A., Loriga G., Scanu B., et al. Increased Low-Density Lipoprotein S-Homocysteinylation in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2010;32(3):242-48.
36. Zinellu A., Zinellu E., Sotgia S. Factors affecting S-homocysteinylation of LDL apoprotein B. *Clin Chem*. 2006;52(11):2054-9.
37. Ghasemi A., Zahedi Asl S., Mehrabi Y., et al. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. *Life Sci*. 2008;83(9-10):326-31.
38. Ghasemi A., Zahedi Asl S., Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. *Clin Biochem*. 2010;43(1-2):89-94.
39. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999-3058.

About the Authors:

Alexey V. Panov – MD, PhD, Professor, Head of Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Mikhail L. Gordeev – MD, PhD, Professor, Head of Research Department for Cardiothoracic Surgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Alexander A. Zhloba – MD, PhD, Professor, Head of the Division of Biochemistry, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tatiana F. Subbotina – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory, Division of Biochemistry, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Irina V. Suhova – MD, PhD, Leading Researcher, Research Department for Cardiothoracic Surgery, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Manana I. Buthashvili – Junior Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Inga T. Abesadze – MD, PhD, Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Marianna Z. Alugishvili – MD, PhD, Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Natalya L. Lohovinina – MD, PhD, Senior Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Karina V. Korzhenevskaya – MD, PhD, Researcher, Coronary Heart Disease Research Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Maria V. Solovyova – MD, Cardiologist, Cardiology Department with Rehabilitation Treatment №1, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Lyubov V. Mihaylova – MD, Cardiologist, Cardiology Department with Rehabilitation Treatment №1, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Elizaveta S. Alekseevskaya – Researcher, Department of Biochemistry, Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Сведения об авторах:

Панов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Гордеев Михаил Леонидович – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Жлоба Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела биохимии научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Субботина Татьяна Федоровна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией отдела биохимии научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Сухова Ирина Валентиновна – д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела кардиоторакальной хирургии, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Бутхашвили Манана Иосифовна – м.н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Абесадзе Инга Тенгизовна – к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Алугишвили Марианна Захариевна – к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Лоховинина Наталья Львовна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Корженевская Карина Вячеславовна – к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела ИБС, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Мария Владимировна Соловьева – врач-кардиолог кардиологического отделения с восстановительным лечением №1, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Любовь Вячеславовна Михайлова – врач-кардиолог кардиологического отделения с восстановительным лечением №1, СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Елизавета Сергеевна Алексеевская – н.с. отдела биохимии научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях реальной клинической практики. Исследование Синергия. Часть 2

Оксана Михайловна Драпкина^{1*}, Алексей Сергеевич Лишута²

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

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

Цель. Изучить антигипертензивный и гиполипидемический эффект терапии, основанной на периндоприле, в том числе его комбинаций, и розувастатине в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Был проведен анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся по поводу артериальной гипертензии (АГ), получавших лечение периндоприлом, амлодипином и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования (СИНЕРГИЯ). В исследование включались пациенты с установленным диагнозом АГ и зарегистрированным повышенным уровнем холестерина. Препараты назначались врачами в разных дозах. Из медицинских карт пациентов были взяты данные об анамнезе, физическом статусе, измерениях артериального давления (АД), показателях липидограммы.

Результаты. Всего в анализ было включено 1736 пациентов (53% женщин); средний возраст 58,7 лет. 1322 пациента (76,2%) ранее получали антигипертензивную терапию и 807 (46,5%) – липидоснижающую терапию. В конце исследования отмечено снижение систолического и диастолического АД, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) во всех исследуемых группах ($p < 0,05$), что продемонстрировало адекватный антигипертензивный и липидоснижающий эффект применяемых схем лечения. Среднее снижение систолического АД колебалось от 20,5 до 41,4 мм рт. ст., а среднее снижение диастолического АД – от 8,8 до 22,2 мм рт. ст. Максимальное снижение систолического АД было отмечено в группе периндоприл 8 мг+амлодипин 10 мг+розувастатин 5 мг (41,4 мм рт.ст.), максимальное снижение диастолического АД – в группе периндоприла 8 мг+розувастатина 10 мг. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП колебалось от 0,74 ммоль/л в группе периндоприл 4 мг+амлодипин 10 мг+розувастатин 5 мг до 1,75 ммоль/л в группе периндоприл 8 мг+амлодипин 10 мг+розувастатин 20 мг.

Заключение. Терапия периндоприлом, амлодипином и розувастатином привела к значимому снижению артериального давления и ХС ЛПНП во всех группах лечения. Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволяет оценить возможный вклад фармакотерапии в снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, комбинированная фармакотерапия, периндоприл, амлодипин, розувастатин.

Для цитирования: Драпкина О.М., Лишута А.С. Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях реальной клинической практики. Исследование Синергия. Часть 2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):309-316. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-309-316>

Treatment of Arterial Hypertension and Dyslipidemia in Real Clinical Practice. The SYNERGY Study. Part 2

Oksana M. Drapkina^{1*}, Alexey S. Luishuta²

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

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

Aim. To study the antihypertensive and hypolipidemic effect of therapy based on perindopril, including its combinations, and rosuvastatin in real clinical practice.

Material and methods. Analysis of the medical records of patients observed for hypertension (HT) and treated with perindopril, amlodipine and rosuvastatin in the multicenter nonintervention SYNERGY study was performed. Patients with established diagnosis of HT and registered elevated cholesterol blood level were included into the study. The drugs were prescribed by doctors in different doses. Data on the disease history, physical status, blood pressure (BP) measurements, and lipid blood levels were taken from the patient's medical records.

Results. 1736 patients (53% of women) with the mean age of 58.7 years were included into the analysis. 1322 patients (76.2%) previously received antihypertensive therapy, and 807 (46.5%) – lipid-lowering therapy. Reduction in systolic and diastolic BP, low density cholesterol blood level was found at the end of the study in all study groups ($p < 0.05$). This demonstrated an adequate antihypertensive and lipid-lowering effect of the applied treatment regimens. The average decrease in systolic BP was from 20.5 to 41.4 mm Hg, and this in diastolic BP – from 8.8 to 22.2 mm Hg. The maximum reduction in systolic BP was found in the group of perindopril 8 mg+amlodipine 10 mg+rosuvastatin 5 mg (41.4 mm Hg), and this in diastolic BP – in the group of perindopril 8 mg+rosuvastatin 10 mg. The mean decrease in low density cholesterol blood level was from 0.74 mmol/L in the group of perindopril 4 mg+amlodipine 10 mg+rosuvastatin 5 mg up to 1.75 mmol/L in the group of perindopril 8 mg+amlodipine 10 mg+rosuvastatin 20 mg.

Conclusion: Therapy with perindopril, amlodipine and rosuvastatin resulted in significant reduction in BP and low-density cholesterol blood level in all the treatment groups. The study of the efficacy of combined therapy in patients with HT and dyslipidemia in real clinical practice makes it possible to evaluate the potential contribution of pharmacotherapy in reducing the risk of cardiovascular complications.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, combination pharmacotherapy, perindopril, amlodipine, rosuvastatin.

For citation: Drapkina O.M., Lishuta A.S. Treatment of Arterial Hypertension and Dyslipidemia in Real Clinical Practice. The SYNERGY Study. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):309-316. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-309-316

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

Received / Поступила: 13.06.2017

Accepted / Принята в печать: 14.06.2017

Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия служат основными составляющими сердечно-сосудистого риска [1,2].

Артериальная гипертензия – глобальный фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, как геморрагического, так и ишемического [3]. Ведение пациентов с АГ тесно связано с другими факторами риска и сопутствующими заболеваниями, определяющими стратификацию абсолютного сердечно-сосудистого риска. Все эти факторы влияют на выбор антигипертензивного препарата. Фокус в выборе антигипертензивного препарата смещается в сторону комбинированной терапии, поскольку при монотерапии целевые уровни артериального давления (АД) достигаются лишь у ограниченного числа пациентов [3].

Адекватная антигипертензивная терапия значительно снижает риск развития смертельных и не смертельных сердечно-сосудистых осложнений АГ, таких как инсульт и инфаркт миокарда, и также общую и сердечно-сосудистую смертность [4]. Тем не менее, повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений связан не только с подъемом АД, но и с наличием дополнительных факторов риска, поражений органов-мишеней, сопутствующих клинических состояний [5]. Следовательно, с целью снижения общего риска сердечно-сосудистых осложнений требуется не только назначение антигипертензивной терапии, обеспечивающей достижения целевых уровней АД, но и максимально возможная коррекция существующих факторов риска, в т. ч. дислипидемии. Поскольку дислипидемия является одним из наиболее важных факторов риска, значение ее коррекции трудно переоценить [6].

Для нормализации липидного профиля необходимо соблюдение диетических рекомендаций и лечение липидоснижающими препаратами. К сожалению, нефармакологические методы лечения недостаточны для достижения оптимальных уровней общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В данном случае пациенты нуждаются в назначении липидоснижающей терапии, в первую очередь – статинов.

При монотерапии у большинства пациентов с АГ, особенно с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет и почечная недостаточность, достичь целевого уровня АД крайне сложно [7]. Для достижения целевых значений АД большинство пациентов с АГ

нуждаются в назначении ≥ 2 антигипертензивных препаратов [3]. Кроме того, пациенты с АГ, особенно с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом, часто страдают атерогенной дислипидемией, характеризующейся повышением уровней триглицеридов и ХС ЛПНП при низком уровне холестерина липопротеидов высокой плотности [8]. Вследствие этого многие руководства по лечению АГ рекомендуют назначение комбинации нескольких лекарственных препаратов в одной таблетке [9].

Применение комплексной фармакотерапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволило бы оценить ее потенциальный вклад в снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Применение в лечении фиксированных комбинаций связано с повышением комфорта от терапии, а, следовательно, и повышением приверженности к лечению.

Цель настоящего исследования – изучить антигипертензивный и гиполипидемический эффект терапии, основанной на периндоприле, в том числе, в составе фиксированных комбинаций, и розувастатине в условиях реальной клинической практики

Материал и методы

Был проведен анализ карт пациентов, получавших лечение периндоприлом, амлодипином и розувастатином в рамках многоцентрового исследования СИНЕРГИЯ [10]. Это были пациенты с диагнозом АГ и повышенным уровнем ХС, которым назначалась комбинированная терапия розувастатином (Роксера®, КРКА), периндоприлом (Перинева®, КРКА) и/или комбинированным препаратом периндоприла и амлодипина (Дальнева®, КРКА). Пациенты принимали препарат однократно в сут.

Критерии включения в исследование – возраст не менее 18 лет, диагностированная артериальная гипертензия и дислипидемия.

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 сердца, анализ ЭКГ.

По данным лабораторных исследований оценивали липидный спектр, сывороточные уровни электролитов, креатинина и мочевой кислоты, активность печеночных трансаминаз.

Включенные в исследование пациенты были проинформированы о необходимости соблюдения ими диеты, режима приема и дозировки всех лекарственных препаратов, а также о возможном появлении нежелательных реакций.

За конечные точки эффективности были приняты изменения от исходного уровня САД, ДАД и ХС ЛПНП (к последнему визиту), а также частота достижения их целевых уровней. Таким образом, при сравнении групп лечения показатель САД был основным критерием оценки эффективности в отношении снижения артериального давления. Вторичной целью являлась оценка безопасности и переносимости проводимой терапии.

Статистический анализ. Сводная статистика включала размер выборки, частоты и соответствующие проценты для категориальных переменных. Для представления количественных (непрерывных) переменных были использованы методы описательной статистики. Исходные демографические и клинические характеристики были обобщены в группах лечения с использованием соответствующих методов описательной статистики. Для анализа данных использовались t-тесты Стьюдента, тесты χ^2 -квадрат и непараметрические тесты. Средние изменения от исходного сравнивались с использованием парных t-тестов для нормально распределенных популяций. Статистические тесты были 2-сторонними, статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием SAS System Version 9.4 (SAS Institute, США).

Кроме того, группы ПАР (с одинаковой дозой периндоприла и амлодипина, независимо от дозы розувастатина) были объединены для проведения анализа САД и ДАД. Подобным образом группы ПАР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и амлодипина) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней ХС ЛПНП. Аналогичное объединение и анализ проводились также для групп ПР (периндоприл+розувастатин).

Результаты

В общей сложности пять пациентов (0,3%) были преждевременно исключены из исследования из-за отсутствия данных о визите 2. Причины выбывания пациентов были неизвестны.

Большинство пациентов получали лечение всеми тремя лекарственными препаратами (периндоприл, амлодипин, розувастатин), тогда как некоторые получали комбинацию периндоприла и розувастатина или монотерапию периндоприлом. Описательная статистика представлена только для групп лечения, состоящих, как минимум, из 10 пациентов, получавших комбинированное лечение для АГ и дислипидемии.

Среди 1736 пациентов было 920 женщин (53%) и 816 мужчин (47%). Средний возраст пациентов составил 58,7 лет (от 20 до 91 лет). Пациентов в возрасте 65 лет и старше было 32,7%. Средняя масса тела была 83,8 кг (от 46 до 180 кг), средний индекс массы тела (ИМТ) был 29,3 кг/м², пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было 44%.

Среди пациентов было 426 курильщиков (24,5%), 193 пациента (11,1%) имели нестабильную стенокардию в анамнезе, 216 (12,4%) – инфаркт миокарда в анамнезе, 95 (5,5%) – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, 623 (35,9%) – стабильную стенокардию, 778 (44,8%) – хроническую сердечную недостаточность, 368 (21,2%) – сахарный диабет (3% - 1 типа, 97% - 2 типа).

Исходные средние значения САД и ДАД составляли 160,2 и 93,3 мм рт. ст., соответственно, при этом 145 (8,5%) пациентов имели первую степень АГ, 927 (54,3%) – вторую и 634 (37,2%) – третью. Риск по шкале SCORE был оценен для 1674 пациентов. Низкий риск имели 136 (8,1%), умеренный – 512 (30,6%), высокий – 621 (37,1%) и высокий – 405 (24,2%) пациентов.

Гиполипидемическую терапию ранее получали 807 пациентов (46,5%), а антигипертензивную терапию – 1322 (76,2%) пациента. При этом монотерапию АГ получали 595 (45,3%) пациентов, комбинацию 2 препаратов – 518 (39,45%), 3 препаратов – 200 (15,2%) и 1 (0,1%) пациент имел 4 антигипертензивных средства. Наиболее часто назначались препараты эналаприла, амлодипина, лизиноприла, бисопролола, лозартана, индапамида, и периндоприла.

Некоторые клинико-демографические характеристики пациентов изучаемых групп ПР и ПАР представлены в табл. 1.

Наиболее представленными группами лечения были: ПР 8+10 (n=232), ПАР 4+5+10 (n=106), ПАР 8+5+10 (n=221), ПАР 8+10+10 (n=196), ПАР 8+10+20 (n=117).

Доля мужчин в группах лечения варьировалась от 22,7% до 73,1%, доля курильщиков – от 5% до 40%. Средний возраст на группу лечения был в пределах от 47,3 до 64,7 лет, средний ИМТ – от 25,9 до 31,4 кг/м².

Динамика артериального давления в группах

Среднее исходное значение САД – от 144,3 до 172,4 мм рт.ст., среднее значение ДАД – от 86,8 до 99,5 мм рт. ст. Наиболее высокое среднее исходное значение АД отмечено в группе ПАР 8+10+20 (172,4/99,5 мм рт.ст.). Среднее исходное значение ЧСС по группам лечения колебалось от 70,2 до 85,2 уд/мин, без значимого различия между группами.

Группа лечения ПАР, получавшая 8 мг периндоприла и 10 мг амлодипина, включала пациентов с более

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики

Группа лечения	n	Мужчины (%)	Курильщики (%)	Возраст (лет)	ИМТ (кг/м ²)
ПР 4+5	97	46,4	14,4	47,3±13,1	28,0±4,6
ПР 4+10	53	47,2	35,8	58,9±11,7	26,9±5,6
ПР 4+15	12	50,0	16,7	53,5±7,11	26,5±4,6
ПР 8+5	84	42,8	16,7	50,9±11,4	27,9±5,0
ПР 8+10	232	59,1	19,8	51,3±11,2	30,7±4,6
ПР 8+15	26	73,1	30,8	52,0±11,6	29,9±4,4
ПР 8+20	25	48,0	28,0	60,1±8,9	29,9±4,4
ПАР 4+5+5	51	29,4	23,5	59,2±11,4	27,4±3,7
ПАР 4+5+10	106	50,0	28,3	59,4±10,8	27,7±3,9
ПАР 4+5+15	20	60,0	35,0	56,1±10,1	25,9±3,2
ПАР 4+5+20	26	38,5	34,6	59,6±10,6	27,9±3,6
ПАР 4+10+5	22	22,7	13,6	61,6±12,0	30,3±4,2
ПАР 4+10+10	45	51,1	33,3	64,7±11,4	30,7±4,3
ПАР 4+10+15	19	36,8	5,3	65,0±7,3	28,1±4,3
ПАР 4+10+20	20	65,0	5,0	61,5±9,8	31,4±4,6
ПАР 8+5+5	57	38,6	29,8	60,4±10,2	27,8±3,1
ПАР 8+5+10	221	43,4	24,9	62,8±10,8	28,9±3,9
ПАР 8+5+15	72	48,6	18,1	62,1±12,0	29,5±4,7
ПАР 8+5+20	68	48,5	29,4	61,7±11,7	29,1±4,2
ПАР 8+10+5	18	50,0	33,3	64,4±10,4	30,1±4,1
ПАР 8+10+10	196	32,1	23,5	64,2±9,7	30,1±3,9
ПАР 8+10+15	96	53,1	39,6	62,3±9,0	31,1±4,9
ПАР 8+10+20	117	55,5	32,5	62,3±9,5	30,9±5,6

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, если не указано иное
ИМТ – индекс массы тела, ПР – периндоприл+розувастатин с суточными дозами этих препаратов, ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов

высоким исходным уровнем САД и ДАД, по сравнению с пациентами в других группах лечения.

Динамика САД, ДАД и процент ответивших на лечение пациентов, по группам лечения приведены в табл. 2.

В конце исследования во всех группах лечения отмечено значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), что подтвердило адекватный антигипертензивный эффект всех схем лечения.

Среднее снижение САД на группу лечения составило от 20,5 (группа ПР 4+15) до 41,4 (группа ПАР 8+10+5) мм рт. ст., а среднее снижение ДАД – от 8,8 (группа ПР 4+15) до 22,2 (группа ПР 8+10) мм рт. ст.

Наибольшее снижение САД отмечено в большинстве групп ПАР по сравнению с соответствующими группами ПР (например, ПАР 4+5+5 по сравнению с ПР 4+5). В некоторых случаях снижение САД в группах ПАР было сравнимо со снижением САД в соответствующих группах ПР.

Снижение ДАД в конце исследования было статистически значимым по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения.

Доля ответивших на лечение (достигших целевых уровней АД) пациентов на группу лечения колебалась от 61,1 до 100%. Среди пациентов, не ответивших на лечение, многие имели пограничное значение САД/ДАД – 140/90 мм рт. ст.

В группах лечения ПАР на фоне приема 4 мг периндоприла и 5 мг амлодипина отмечена 85-90% частота ответа; в группах лечения ПАР на фоне приема 4 мг периндоприла и 10 мг амлодипина – 61-77%; в группах лечения ПАР на фоне приема 8 мг периндоприла и 5 мг амлодипина – 76-88%; в группах лечения ПАР на фоне приема 8 мг периндоприла и 10 мг амлодипина – 66-74% частота ответа (табл. 2).

В табл. 3 и рис. 1 представлены обобщенные данные групп ПАР и ПР при одинаковой дозе периндоприла или периндоприла+амлодипина (независимо от дозы розувастатина) в отношении снижения АД.

По сравнению с исходными значениями САД и ДАД значительно снизились во всех группах лечения. Среднее снижение САД в группах лечения ПАР 4+5+р составило 27,5 мм рт. ст., в группах ПАР 4+10+р – 30,4 мм рт. ст., в группах ПАР 8+5+р – 32,0 мм рт. ст., в группах ПАР 8+10+р – 37,6 мм рт. ст. Во всех комбинациях

Table 2. Decrease in systolic and diastolic blood pressure at the end of the study, relative to baseline values
Таблица 2. Снижение систолического и диастолического артериального давления в конце исследования, по отношению к исходным значениям

Группа лечения	САД (мм рт.ст.)			ДАД (мм рт.ст.)		Достижение целевого АД (%)
	Исходно	Через 8 недель	Снижение через 8 нед	Исходно	Снижение через 8 нед	
ПР 4+5	146,9±9,0	123,8±9,2***	23,1±11,6	88,6±8,6	14,8±12,7	92,8
ПР 4+10	148,8±11,6	123,4±8,6***	25,4±11,7	88,7±8,1	12,7±9,2	94,3
ПР 4+15	144,3±10,4	123,8±7,5***	20,5±13,3	86,8±4,4	8,8±8,2	91,7
ПР 8+5	151,5±9,9	125,5±7,1***	26,4±11,8	90,5±6,4	13,0±8,9	94,0
ПР 8+10	158,1±11,5	124,2±6,8***	34,0±13,0	94,1±8,3	22,2±14,8	92,6
ПР 8+15	156,6±11,5	125,6±6,8***	31,0±11,4	93,0±8,3	20,0±13,9	92,3
ПР 8+20	160,1±13,5	128,2±8,1***	31,9±11,9	91,1±6,8	10,8±8,9	80,0
ПАР 4+5+5	153,3±13,8	126,0±8,6***	27,2±11,5	89,8±7,8	10,4±7,8	90,0
ПАР 4+5+10	155,3±12,2	127,9±8,2***	27,4±12,1	90,1±8,5	12,0±8,0	85,7
ПАР 4+5+15	153,2±10,9	126,2±6,4***	27,1±9,2	90,1±9,7	12,4±9,0	90,0
ПАР 4+5+20	155,7±18,8	127,2±10,1***	28,6±14,0	90,8±9,8	13,3±8,8	84,6
ПАР 4+10+5	160,7±12,7	130,1±7,8***	30,5±15,6	91,0±11,1	10,5±10,9	77,3
ПАР 4+10+10	163,6±18,3	131,9±9,7***	31,9±16,2	93,1±10,9	13,1±11,7	62,2
ПАР 4+10+15	163,4±18,4	136,5±16***	26,9±17,3	93,6±10,5	10,7±7,7	61,1
ПАР 4+10+20	161,9±15,4	131,8±7,5***	30,2±14,5	93,9±10,5	14,5±10,3	75,0
ПАР 8+5+5	160,0±12,4	128,7±7,5***	31,3±13,3	95,8±7,5	15,5±7,5	80,4
ПАР 8+5+10	162,6±14,1	129,9±8,0***	32,6±13,3	92,2±9,3	13,4±9,0	76,4
ПАР 8+5+15	162,8±12,5	128,8±7,2***	33,7±13,7	91,9±9,2	12,7±9,4	88,7
ПАР 8+5+20	160,3±14,2	131,3±9,7***	28,8±13,4	93,6±7,5	11,9±8,5	76,1
ПАР 8+10+5	171,9±15,0	130,6±7,3***	41,4±12,7	95,2±9,5	13,8±12,1	72,2
ПАР 8+10+10	166,8±15,8	131,1±8,7***	35,8±14,7	96,1±10,8	15,6±10,0	65,8
ПАР 8+10+15	169,1±15,8	131,5±7,9***	37,5±13,4	99,2±11,2	19,0±11,2	66,3
ПАР 8+10+20	172,4±15,2	132,0±7,5***	40,3±14,9	99,5±8,9	19,2±9,8	73,5

***p<0,05 по сравнению с исходным значением

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

ПР – периндоприл+розувастатин с суточными дозами этих препаратов, ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов

отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения САД. Наибольшее снижение САД отмечено в группе лечения с наиболее высокой дозой антигипертензивного комбинированного препарата.

Большее снижение САД наблюдалось в группах ПАР 4+5+р и ПАР 4+10+р по сравнению с группами ПР 4+р; также большее снижение САД отмечено в группах ПАР 8+5+р и ПАР 8+10+р, чем в группе ПР 8+р. Данное дополнительное снижение САД в группах ПАР, по сравнению с группами ПР, можно отнести за счет внесения вклада амлодипина в гипотензивный АД эффект.

Комбинированная терапия периндоприлом, амлодипином продемонстрировала дозозависимое снижение САД во всех четырех группах лечения.

Динамика уровней липидов

В табл. 4 представлены изменения в уровнях ХС ЛПНП по группам лечения. В целом во всех группах лечения отмечено большее снижение ХС ЛПНП на фоне приема более высоких доз розувастатина и меньшее снижение ХС ЛПНП на фоне приема более низ-

ких доз розувастатина. Выделяется группа ПАР 4+10+10, поскольку снижение ХС ЛПНП в этой группе было выше, чем ожидалось. Возможно, это связано с дизайном исследования – неинтервенционное нерандомизированное исследование. Максимальное абсолютное снижение ХС ЛПНП отмечено в группе ПР 8+20 (20 мг розувастатина), в которой пациенты имели самые высокие исходные уровни ХС ЛПНП. Минимальное абсолютное снижение ХС ЛПНП отмечено в группе ПР 4+5 (5 мг розувастатина). В конце исследования во всех группах лечения отмечено значимое снижение ХС ЛПНП (p<0,05).

Группы ПАР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и амлодипина) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней холестерина ЛПНП. Подобным образом были объединены пациенты групп ПР, которые получали одинаковую дозу розувастатина независимо от дозы периндоприла (табл. 5, рис. 2).

При всех комбинациях отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения ХС ЛПНП. Более высо-

Table 3. The difference in systolic and diastolic blood pressure at the end of the study in the combined groups of perindopril + amlodipine + rosuvastatin and perindopril + rosuvastatin

Таблица 3. Величина снижения систолического и диастолического артериального давления в конце исследования в объединенных группах ПАР и ПР

Группа лечения	Снижение САД (мм рт.ст.)	Снижение ДАД (мм рт.ст.)
ПР 4+р (n=184)	23,8±11,7	13,8±11,1
ПР 8+р (n=369)	31,9±12,9	18,9±13,9
ПАР 4+5+р (n=203)	27,5±11,9	11,8±8,2
ПАР 4+10+р (n=105)	30,4±15,8	12,4±10,6
ПАР 8+5+р (n=409)	32,0±13,4	13,3±11,1
ПАР 8+10+р (n=424)	37,6±14,5	17,3±10,4

Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение
 ПР – периндоприл+розувастатин с суточными дозами этих препаратов,
 ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов;
 р – все дозы розувастатина (5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг)

кие дозы розувастатина были связаны с более выраженным снижением ХС ЛПНП. Снижение ХС ЛПНП в группах ПАР было сравнимо со снижением ХС ЛПНП в соответствующих группах ПР (группы с одинаковой дозой розувастатина, но без амлодипина), за исключением группы ПР п+20, которая выделялась из-за высокой эффективности 20 мг розувастатина в отношении снижения ХС ЛПНП.

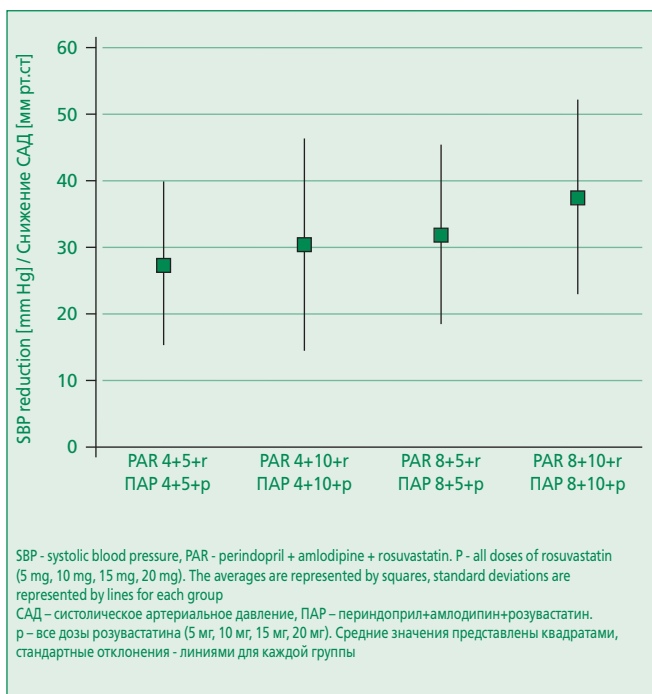


Figure 1. SBP reduction in the pooled PAR therapeutic groups

Рисунок 1. Снижение САД в объединенных группах ПАР

Безопасность

Анализ переносимости был проведен путем регистрации нежелательных явлений, изменений в лабораторных показателях и физических признаках, ЧСС, отклонений на электрокардиограмме.

После 4 нед лечения 7 из 1736 пациентов (0,4%) сообщили о нежелательных явлениях, тогда как 12 пациентов (0,7%) сообщили о нежелательных явлениях в конце исследования по завершении 8-недельной терапии. Нежелательные явления были несерьезными и не потребовали отмены препаратов.

Обсуждение

Целью этого исследования являлась оценка антигипертензивного эффекта лечения периндоприлом, амлодипином и гиполипидемического эффекта розувастатина. Результаты продемонстрировали снижение САД, ДАД и ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения. При рассмотрении данных результатов можно отметить, что большее снижение САД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и амлодипина. Например, в конце исследования в группах ПАР 8+10+20 и ПАР 8+10+5 отмечено снижение САД почти на 40 мм рт. ст., тогда как в группах ПАР 4+5+20 и ПАР 4+5+5 САД снизилось менее чем на 30 мм рт. ст., большее снижение ДАД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и амлодипина. Это хорошо продемонстрировано в объединенных группах ПАР (табл. 3, рис. 1). Пациенты, по-

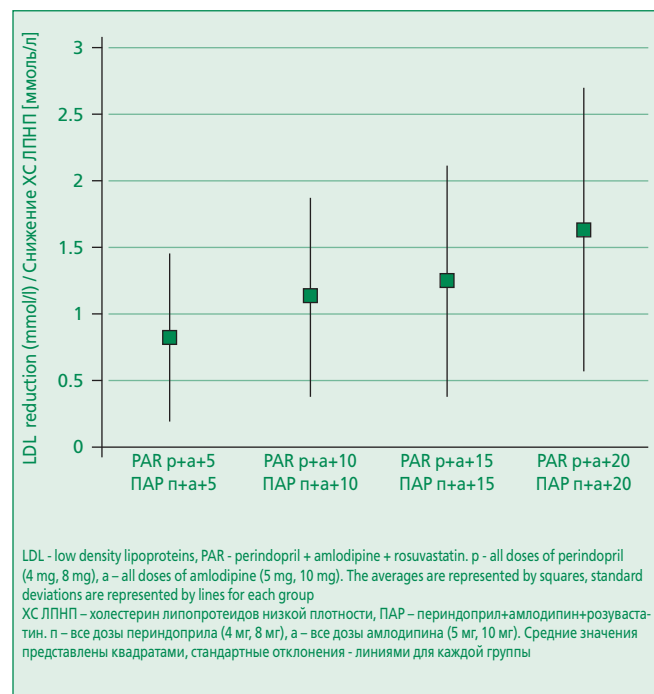


Figure 2. LDL reduction in the pooled PAR therapeutic groups

Рисунок 2. Снижение ХС ЛПНП в объединенных группах ПАР

Table 4. Changes in LDL levels at the beginning and end of the study and the mean difference from the baseline levels

Таблица 4. Динамика уровней ЛПНП в начале и конце исследования и средние изменения от исходных уровней

Группа лечения	n	ХС ЛПНП (ммоль/л)		
		Исходно	Через 8 нед	Изменение от исходного уровня
ПАР 4+5+5	50	3,34±0,90	2,56±0,60*	0,80±0,59
ПАР 4+5+10	91	3,37±0,80	2,45±0,64*	0,92±0,79
ПАР 4+5+15	18	3,63±0,95	2,29±0,60*	1,34±0,97
ПАР 4+5+20	25	4,06±1,36	2,40±0,52*	1,66±1,31
ПАР 4+10+5	21	3,11±0,97	2,40±0,71*	0,74±0,66
ПАР 4+10+10	41	3,79±0,97	2,50±0,66*	1,31±0,86
ПАР 4+10+15	19	4,15±1,05	2,90±0,71*	1,25±0,86
ПАР 4+10+20	11	3,58±1,13	2,36±0,46*	1,12±0,99
ПАР 8+5+5	56	3,43±0,85	2,60±0,80*	0,82±0,59
ПАР 8+5+10	200	3,64±0,81	2,58±0,66*	1,06±0,67
ПАР 8+5+15	60	3,66±0,92	2,33±0,72*	1,33±0,80
ПАР 8+5+20	53	4,06±1,02	2,46±0,74*	1,49±0,98
ПАР 8+10+5	17	3,58±0,77	2,54±0,70*	1,05±0,84
ПАР 8+10+10	185	3,66±0,89	2,41±0,64*	1,26±0,72
ПАР 8+10+15	90	3,52±0,88	2,30±0,57*	1,20±0,85
ПАР 8+10+20	97	4,14±1,08	2,32±0,75*	1,75±1,05

*p<0,05 по сравнению с исходным значением
Данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин с суточными дозами этих препаратов

Table 5. Changes in LDL levels during study and mean differences with rosuvastatin doses in the groups perindopril + amlodipine + rosuvastatin

Таблица 5. Динамика уровней ЛПНП за время исследования и средние изменения в зависимости от доз розувастатина в объединенных группах ПАР

Группа	ХС ЛПНП (ммоль/л)		
	Исходно	Через 8 нед	Снижение от исходного
ПР п+5	3,09±0,83	2,35±0,59	0,76±0,68
ПР п+10	3,59±0,91	2,40±0,62	1,20±0,83
ПР п+15	3,79±0,94	2,59±0,63	1,38±0,80
ПР п+20	4,68±1,16	2,60±0,72	2,08±1,31
ПАР п+а+5	3,37±0,88	2,55±0,71	0,83±0,63
ПАР п+а+10	3,61±0,86	2,48±0,66	1,13±0,74
ПАР п+а+15	3,62±0,95	2,37±0,66	1,25±0,85
ПАР п+а+20	4,07±1,10	2,37±0,71	1,63±1,07

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности,
ПР – периндоприл+розувастатин, ПАР – периндоприл+амлодипин+розувастатин;
п – все дозы периндоприла (4 мг, 8 мг), а – все дозы амлодипина (5 мг, 10 мг)

лучавшие одинаковые дозы периндоприла и амлодипина, были объединены для того, чтобы показать, что более высокие дозы периндоприла и амлодипина приводят к большему снижению САД и ДАД. Сравнение снижения САД в объединенных группах ПАР (пациенты, принимавшие одинаковую дозу периндоприла и амлодипина, независимо от дозы розувастатина) и снижения САД в соответствующих группах ПР (пациенты, принимавшие одинаковую дозу периндоприла, независимо от дозы розувастатина) показывает, что эффективность в отношении снижения САД лучше в группах ПАР. Это можно объяснить тем, что амлодипин является частью терапии в группах ПАР. Таким образом, дополнительное снижение САД явилось вкладом, внесенным в терапию амлодипином.

Во всех группах снижение ХС ЛПНП в конце исследования было статистически значимым по сравнению с исходными значениями. По сводному анализу (рис. 2) наибольшее снижение ХС ЛПНП было достигнуто в группе ПАР п+а+20 (розувастатин 20 мг), как и ожидалось, а наименьшее – в группе ПАР п+а+5 (розувастатин 5 мг).

Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволило бы оценить возможности фармакотерапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Некоторые клинические исследования и мета-анализы показали, что антигипертензивные и гиполипидемические средства значимо снижают риск ИБС, инсульта и смерти у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [11-14]. Количество исследований, в которых авторы пытались скорректировать несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний одновременно, ограничено. Так, в исследованиях ALLHAT и ASCOT проводилась раздельная рандомизация пациентов в группу контроля АД и группу контроля ХС [15].

В рекомендациях ESH/ESC приведены два разных целевых уровня АД: <140/90 мм рт. ст. для пациентов с низким средним риском, и <130/80 мм рт. ст. для пациентов с высоким риском (с сахарным диабетом, цереброваскулярным или почечным заболеванием) [16]. Рекомендованные целевые уровни ХС ЛПНП составляют <3 ммоль/л (<115 мг/дл) для пациентов группы низкого или умеренного сердечно-сосудистого риска [17].

Целевые уровни как диастолического артериального давления (ДАД), так и систолического артериального давления (САД) определены в соответствии с действующими рекомендациями. Однако существуют убедительные доказательства того, что уровень САД превосходит ДАД в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий. Кроме того, достижение контроля над САД приобретает все большее значение среди пожилых пациентов. Несмотря на растущее признание важ-

ности САД в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний целевые уровни САД по-прежнему не достигаются у значительной части пациентов. Лечение комбинированными препаратами является подходом, который предлагает преимущества применения нескольких препаратов в одной таблетке и уменьшает сложность режима приема препаратов, что способствует повышению приверженности к лечению [18]. При этом высокая приверженность к терапии будет ассоциирована со снижением сердечно-сосудистого риска у больных, повышением качества жизни пациентов и снижением смертности [19–21].

Заключение

Изучение эффективности комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией в реальной клинической практике позволяет оценить возможный вклад фар-

макотерапии в снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Продемонстрированное в ходе настоящего исследования значимое дозозависимое снижение во всех группах САД, ДАД, а также уровня ХС ЛПНП является доказательством эффективности применявшихся препаратов (Роксера®, Перинева®, Дальнева®). Данное исследование продемонстрировало, что в клинической практике возможно добиться реального воздействия на сердечно-сосудистый риск за счет влияния на такие факторы, как АГ и дислипидемия.

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

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by KRKA Company, that did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. Prevalence and prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension. Prospective data on the primary screeners of the multiple risk factor intervention trial. *Am J Med.* 1986;80(Suppl 2A):33–9
2. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560–72
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014;23(1):3–16.
4. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755–62.
5. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations. (Fourth revision). *Sistemnie Gipertenzii.* 2010;3:5–26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26]
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for to prevent and treat atherosclerosis. Russian Guidelines. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Checked by Jun 06, 2017. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Проверено 22.06.2017]
7. Lithell H., Hansson L., Skoog I., et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21(5):875–86
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219
9. Dusing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:321–5
10. 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.) [Драпкина О.М., от имени исследователей СИ-НЕРГИЯ. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИ-НЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(2):155–163]
11. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7404):1423
12. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427–31
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–97
14. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet.* 2003;361(9364):1149–58.
15. Winocour P. Drug therapy for prevention of cardiovascular disease - should surrogate measures be abandoned? *Clin Med.* 2005;5:282–7
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219
17. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–701
18. Mourad J.J. The evolution of systolic blood pressure as a strong predictor of cardiovascular risk and the effectiveness of fixed-dose ARB/CCB combinations in lowering levels of this preferential target. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1315–25
19. Hilleman D.E. Adherence and health care costs with single-pill fixed-dose combinations in hypertension management. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):93–100
20. Kostapanos M.S., Elisaf M.S., Mikhailidis D.P. Targeting cardiovascular risk: the impact of age, gender and compliance to treatment. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1415–9.
21. Zyoude S.H., Al-Jabi S.W., Sweileh W.M., et al. Health-related quality of life associated with treatment adherence in patients with hypertension: a cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2981–3.

About the Authors:

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора ГНИЦ ПМ
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения

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

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

Цель. Изучить особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения.

Материал и методы. Выполнено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование путем анализа медицинской документации 825 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, впервые посетивших лечебное учреждение в 2011 г. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста: моложе 60 лет ($n=308$), в возрасте 60 лет и старше ($n=517$).

Результаты. Популяция пожилых пациентов была более тяжелой: достоверно чаще пациенты имели инвалидность, сопутствующие заболевания. Распространенность основных модифицируемых факторов риска оценить в полной мере не удалось из-за недостаточности отражения информации в медицинской документации пациентов. Группа пожилых пациентов достоверно реже получала β -адреноблокаторы (80,3%) и статины (63,8%). Значимых различий между группами в назначении суточных доз препаратов основных профилактических групп не обнаружено. Заключение. Вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов разных возрастных групп нельзя считать полноценной в связи с тем, что выявлен низкий уровень как внимания врачей к модифицируемым факторам риска, так и рекомендаций по их коррекции. В группе пожилых пациентов обнаружена тенденция к недостаточному назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и достоверно меньшее число рекомендаций по приему статинов и β -адреноблокаторов.

Ключевые слова: вторичная профилактика, инфаркт миокарда, факторы риска, пожилой пациент, суточная доза.

Для цитирования: Фитилев С.Б., Димитрова Д.А., Шкребнева И.И., Возжаев А.В. Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):317-322. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-317-322>

Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases among Patients of Different Age Groups with a History of Myocardial Infarction by the Example of Outpatient Cardiology Institution

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

Aim. To study secondary prevention of cardiovascular diseases among patients of different age groups with a history of myocardial infarction by the example of outpatient cardiology institution.

Material and methods. Retrospective pharmacoepidemiological study was conducted by analyzing the medical records of 825 patients with a history of myocardial infarction, who visited the outpatient cardiology institution for the first time in 2011. Patients were divided into two groups according to their age: younger than 60 years ($n=308$), and 60 years and older ($n=517$).

Results. The population of elderly patients was more severe: significantly more often patients had disability and co-morbidities. The prevalence of the main modifiable risk factors could not be assessed fully due to the lack of information in patients' medical records. Elderly patients were significantly less likely to receive β -blockers (80.3%) and statins (63.8%). No significant differences were found in daily doses of the main prescribed preventive drugs between two groups.

Conclusion. Secondary prevention of cardiovascular diseases among patients of different age groups could not be considered proper, as there is low level of attention to the modifiable risk factors and recommendation on their correction. A tendency to under-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors was revealed, as well as significantly lower number of recommendations for taking statins and β -adrenoblockers in the group of elderly patients.

Keywords: secondary prevention, myocardial infarction, risk factors, elderly patient, daily dose.

For citation: Fitilev S.B., Dimitrova D.A., Shkrebnova I.I., Vozzhaev A.V. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases among Patients of Different Age Groups with a History of Myocardial Infarction by the Example of Outpatient Cardiology Institution. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):317-322. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-317-322

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

Received / Поступила: 22.02.2017

Accepted / Принята в печать: 15.03.2017

Современные достижения здравоохранения способствуют увеличению продолжительности жизни населения, что приводит к росту числа пожилых людей. По прогнозам экспертов количество пациентов в возрасте 65 лет и старше к 2021 г. составит 22,9 млн человек [1]. Несмотря на ограниченность данных по эффективности и безопасности лекарственных средств, принимаемых лицами пожилого возраста, в исследованиях MIRACL, IDEAL, COMMIT, SENIORS доказана польза фармакотерапии, рекомендуемой пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), а также важность достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и артериального давления (АД) у пожилых больных. Тем не менее, в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пациенты среднего возраста и низкого сердечно-сосудистого риска в отличие от пожилых пациентов чаще получают необходимую медикаментозную терапию [2]. Нельзя забывать, что в силу возрастных изменений, оказывающих влияние на основные процессы фармакокинетики и фармакодинамики, существует необходимость соблюдения индивидуального подхода при назначении лекарственных средств у пожилых пациентов [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей вторичной профилактики ССЗ у разных возрастных групп пациентов, перенесших ИМ, на примере амбулаторного кардиологического учреждения.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели было спланировано и проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в котором случайным образом осуществляли отбор амбулаторных карт пациентов старше 30 лет, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), впервые посетивших амбулаторное кардиологическое учреждение г. Москвы (кардиологический диспансер) в период с 01 января 2011 г. по 31 декабря 2011 г. В анализ включили медицинскую документацию 825 пациентов. К популяции пожилых пациентов относили больных в возрасте 60 лет и старше [4]. Для оценки вторичной профилактики ССЗ среди разных возрастных групп пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – больные моложе 60 лет ($n=308$; 37,33%), 2-я группа – пациенты в возрасте 60 лет и старше ($n=517$; 62,67%).

При работе с медицинской документацией, в первую очередь изучали анамнез пациентов и подтверждение перенесенного ИМ. Особое внимание обращали на наличие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. Наличие у пациентов поведенческих факторов риска (ФР) ССЗ оценивали по отражению в документации информации о статусе ку-

рения, физической активности и особенностях питания. Степень ожирения определяли путем расчета индекса массы тела (ИМТ) при наличии в карте больного значений веса и роста и дальнейшего сопоставления ИМТ с классификацией ожирения ВОЗ.

На этапе визита пациента в лечебное учреждение значения АД и липидов позволили оценить степень достижения целевых значений в исследуемой популяции больных. Кроме того, учитывали рекомендации врача по диете, физической активности, отказу от курения.

Дополнительно изучали особенности назначения фармакотерапии, показанной данной популяции больных, согласно актуальным на момент исследования рекомендациям Европейского общества Кардиологов, Американской ассоциации Сердца и Всероссийского научного общества кардиологов: антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. Помимо частоты назначений отдельных препаратов изучали рекомендуемые дозы.

Информацию из медицинской документации переносили в индивидуальные регистрационные карты, в целях обезличивания персональных данных присваивали каждому пациенту пятизначный номер, после чего заносили в базу данных MS Access.

Далее осуществляли сравнительную оценку имеющихся ФР, рекомендаций по их коррекции и назначаемую терапию обеим группам пациентов для определения различий и их значимости. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи критериев χ^2 -квадрат и точного критерия Фишера в случае, если значение явления составляло менее 5. Различия результатов между обеими группами принимали статистически значимыми при значении уровня $p<0,05$.

Результаты

В первую очередь изучали распределение пациентов обеих возрастных групп по полу, наличию модифицируемых ФР и сопутствующих заболеваний. Представленные в табл. 1 данные подтверждают, что группа пожилых пациентов традиционно более тяжелая: в ней чаще встречались инвалидность и такие сопутствующие заболевания, как стенокардия напряжения, артериальная гипертензия, различные виды аритмий. Однако дислипидемии значимо чаще были отмечены у пациентов 1-й группы.

При оценке ФР из-за недостаточности информации оказалось довольно сложно определить частоту распространенности поведенческих ФР. Данные о статусе курения отсутствовали в 49,67% и 68,47% карт 1-й и 2-й групп пациентов, соответственно. В медицинской документации более чем у 97% пациентов обеих групп не было указаний о физической активности или соблюдении/нарушении диеты. Количество пациентов с ожирением сопоставимо в обеих изучаемых группах

Table 1. Main characteristics of patients in the study groups
Таблица 1. Основные характеристики пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1 (n=308)	Группа 2 (n=517)
Мужчины, n (%)	258 (83,8)	301 (58,2)*
Инвалидность, n (%)	167 (54,2)	379 (73,3)*
Дислипидемия, n (%)	134 (43,5)	186 (36,0)*
Стенокардия напряжения, n (%)	210 (68,2)	414 (80,1)*
Артериальная гипертензия, n (%)	270 (87,7)	483 (93,4)*
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	234 (76,0)	420 (81,2)
Атеросклероз сосудов головного мозга, n (%)	69 (22,4)	119 (23,0)
Инсульт, n (%)	15 (4,9)	47 (9,1)*
Атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	23 (7,5)	24 (4,6)
Сахарный диабет, n (%)	54 (17,5)	110 (21,3)
Аритмии, n (%)	78 (25,3)	195 (37,7)*
Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, n (%)	28 (9,1)	57 (11,0)

*p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

Table 2. Distribution of patients depending on the body mass index

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ

ИМТ	Группа 1 (n=102)	Группа 2 (n=110)
Норма (18,5<ИМТ<25,0 кг/м ²), n (%)	18 (17,7)	32 (29,1)
Избыточная масса тела (25,0<ИМТ<30,0 кг/м ²), n (%)	33 (32,4)	33 (30,0)
Ожирение 1 степени (30,0<ИМТ<35,0 кг/м ²), n (%)	38 (37,3)	31 (28,2)
Ожирение 2 степени (35,0<ИМТ<40,0 кг/м ²), n (%)	11 (10,8)	12 (10,9)
Ожирение 3 степени (ИМТ>40 кг/м ²), n (%)	2 (2,0)	2 (1,8)

*p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
ИМТ – индекс массы тела

(табл. 2). Важно учесть, что ИМТ удалось рассчитать только у 33,1% пациентов 1-й группы и у 21,3% 2-й группы.

При сравнении показателей липидного профиля обнаружены значимые различия в уровне триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП; табл. 3). Значения лабораторных показателей в 1-й группе пациентов чаще не соответствовали целевым. Значимых различий в контроле уровня АД среди пациентов обеих групп не выявлено. Так, в 1-й группе АД выше 140/90 мм рт. ст. отмечено у 29,87% пациентов, во 2-й группе – у 30,75% пациентов.

Важным фактом в исследовании является недостаточный уровень рекомендаций пациенту по коррекции

Table 3. Proportion of patients with lipid profile disorders
Таблица 3. Доля пациентов с нарушениями липидного профиля

Параметр	Группа 1 (n=227)	Группа 2 (n=339)
Общий холестерин ≥4,5 ммоль/л, n (%)	171 (75,3)	262 (77,3)
ЛПНП ≥2,5 ммоль/л, n (%)	59 (25,8)	116 (34,2)
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л, n (%)	89 (39,2)	101 (30,1)*
ЛПВП ≤1,0 ммоль/л у мужчин и ≤1,2 ммоль/л у женщин, n (%)	29 (12,8)	32 (9,4)*

*p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ряда модифицируемых ФР. Менее 1% пациентов в обеих группах получили рекомендации по прекращению курения. Чуть более 10% пациентов (10,39% 1-й группы и 14,51% 2-й группы) рекомендованы дозированные физические нагрузки. Чаще всего пациентам указывали на необходимость соблюдения диеты: 59,74% пациентов 1-й группы и 63,64% 2-й группы получили рекомендации по питанию.

Что касается медикаментозной профилактики ССЗ, то наличие перенесенного ИМ в анамнезе пациентов обеих групп диктует необходимость назначения большим антиагрегантов, β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов. Частота назначений рекомендуемых групп препаратов в обеих когортах пациентов указана на рис. 1. Очевидно, что пожилые пациенты достоверно реже получали рекомендации по приему β-адреноблокаторов и статинов. В отношении антиагрегантов и ингибиторов АПФ значимых различий не обнаружено.

Среди антиагрегантов пожилым пациентам значительно чаще рекомендовали прием ацетилсалициловой кислоты (АСК; 76,02% против 68,51% для пациентов 1-й группы; p<0,05), а более молодой группе пациентов – двойную антитромбоцитарную терапию (18,83% против 9,09% для пациентов 2-й группы; p<0,05). При этом назначаемые дозы АСК значимо не отличались в изучаемых группах пациентов. Однако стоит отметить, что доза АСК 50 мг, которая не является рациональной в целях вторичной профилактики ССЗ, была второй по частоте назначений у пациентов пожилого возраста (12,47%). В обеих группах наиболее рекомендуемой оставалась доза 100 мг, назначенная более 70% пациентов.

В группе β-адреноблокаторов значимых различий в частоте рекомендаций отдельных препаратов не обнаружено, за исключением бисопролола, который чаще назначался более молодой когорте больных (58,97% против 49,88% у пациентов 2-й группы; p<0,05). При этом препаратами-лидерами в обеих группах оказались бисопролол, метопролол и карведилол. Анализ рекомендуемых доз наиболее часто назна-

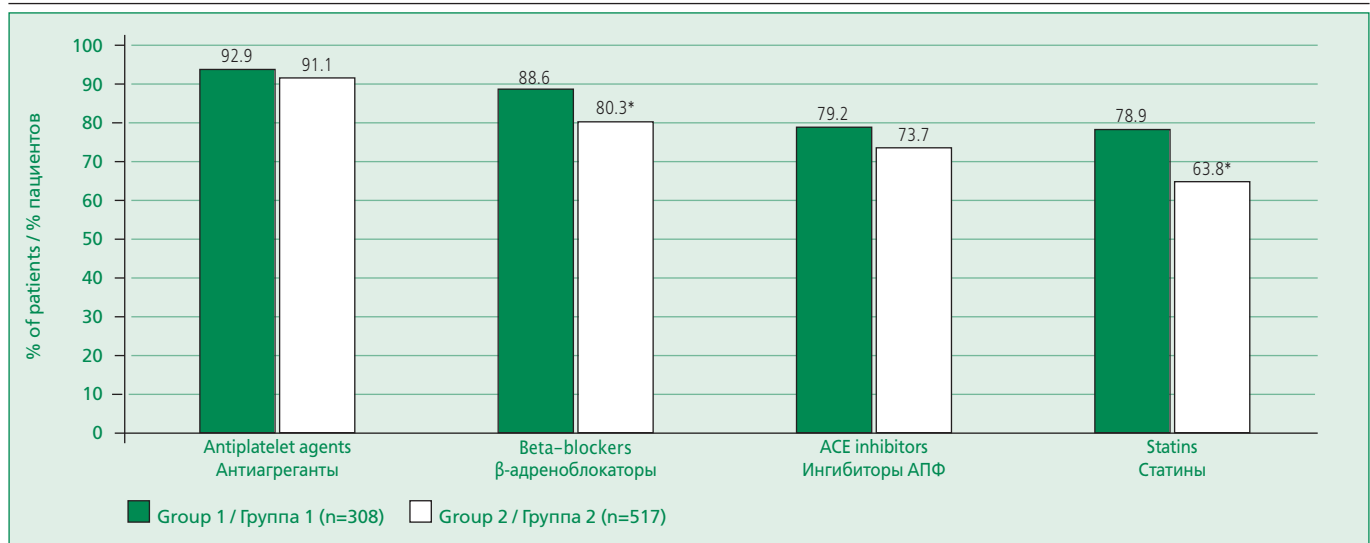


Figure 1. Frequency of medicinal prescriptions in the study groups of patients

Рисунок 1. Частота лекарственных назначений в исследуемых группах пациентов

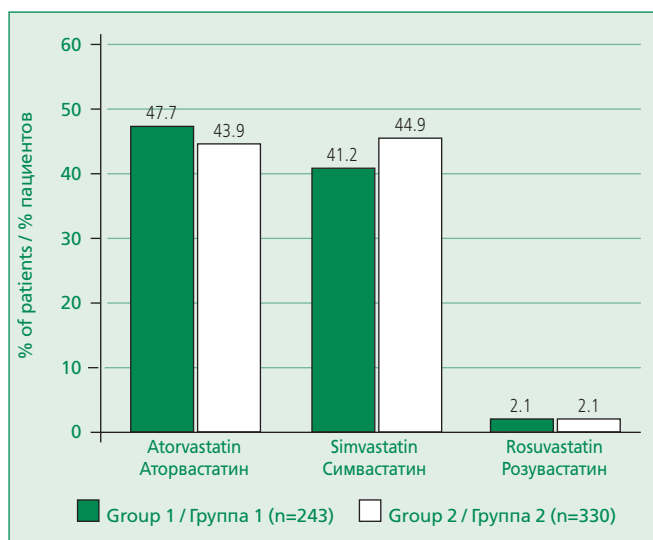


Figure 2. Frequency of statin prescriptions in the age groups of patients

Рисунок 2. Частота назначений статинов в исследуемых возрастных группах пациентов

чаемых β-адреноблокаторов (бисопролол и метопролол) выявил существенное преобладание одной суточной дозировки каждого препарата в обеих группах. Около 50 % пациентов получали метопролол в суточной дозе 50 мг или бисопролол – 5 мг. Важно отметить, что пациентам, перенесшим ИМ, показан прием метопролола в суточной дозе 100-200 мг.

Далее изучали назначения пациентам препаратов из группы ингибиторов АПФ как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций с диуретиками, блокаторами кальциевых каналов. Наиболее назначаемыми ингибиторами АПФ в обеих группах пациентов вполне ожидаемо оказались эналаприл, периндоприл, фозиноприл и лизиноприл. Чуть менее 10% пожилых пациентов рекомендована комбинированная форма

препарата. Значимых отличий между группами пациентов как по частоте назначения, так и по суточным дозам не обнаружено.

Статины пожилым пациентам назначались значительно реже (рис. 1), однако существенных различий между возрастными группами по отдельным препаратам не обнаружено (рис. 2). При этом отмечается тенденция более частого назначения симвастатина пожилым пациентам и аторвастатина – более молодым. Необходимо отметить, что в обеих группах пациентов (в 9,05% и 9,09% случаев, соответственно) врачи рекомендовали статины без указания названия лекарственного препарата. Анализ назначаемых доз препаратов достоверной разницы между возрастными группами не выявил, но в очередной раз подтвердил низкий процент рекомендаций по применению статинов в высоких дозах. Так, симвастатин и аторвастатин в дозе 40 мг назначались менее 5 % больных в обеих изучаемых группах.

Обсуждение

Исследование позволило провести оценку мер вторичной профилактики ССЗ у пациентов разных возрастных когорт. Учитывая недостаточный уровень отражения в медицинской документации как у пожилых, так и у более молодых пациентов информации о поведенческих ФР, можно сделать вывод об отсутствии адекватного контроля данных модифицируемых факторов. При этом исследование Tanushimaru среди пожилых пациентов мужского пола показало, что в период 1999-2009 гг. наиболее высокий вклад в смертность исследуемой популяции внесли такие факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, частота сердечных сокращений, повышенный уровень АД [5]. В рамках исследования EUROASPIRE IV по изучению вторичной профилактики ССЗ, проведенного в 2012-2013 гг. было обнаружено увеличение частоты распространенности

ожирения среди лиц молодого возраста [6]. В нашем исследовании значительных различий в распространенности ожирения среди двух возрастных групп определить не удалось, что может быть связано с недостаточностью данных о весе и росте пациентов. Однако нам удалось выявить достоверно большее число пациентов моложе 60 лет с дислипидемией, что подтверждает данные о вкладе этого ФР в развитие острого ИМ у пациентов молодого возраста [7,8].

В рамках медикаментозной вторичной профилактики обнаружено достоверно более редкое использование в группе пожилых пациентов β -адреноблокаторов и статинов. Интересно, что данные американского национального регистра CRUSADE [9] среди 56963 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST и данные исследования GRACE [10] среди пациентов с подъемом и без подъема сегмента ST выявили, что назначение рекомендуемой терапии пожилым пациентам было значимо ниже, чем пациентам более молодого возраста [2]. Данный феномен в литературе получил название парадокса «риск-лечение» [2]. Сравнение результатов нашего исследования по назначению рекомендуемой терапии с данными исследования Alpha Omega Trial, в которое было включено 4837 пациентов в возрасте 60-80 лет из Голландии в период 2002-2006 гг., показало, что в нашем исследовании пожилым пациентам статины назначались реже, чем 5 лет назад в этой европейской стране (78,9% к 90%), в то время как назначение антиагрегантов сопоставимо (92,86% в нашем исследовании и 98% – в Голландии). Бета-адреноблокаторы (88,64% по сравнению с 75% в Голландии) и ингибиторы АПФ (79,22% по сравнению с 43% в Голландии) были назначены чаще в нашем исследовании [11].

Полученные результаты по частоте назначений β -адреноблокаторов согласуются с данными литературы: пациенты реже получают рекомендации по приему препаратов данной группы, если они старше и имеют коморбидные состояния [12]. Однако также доступны сведения о том, что частота назначения β -адреноблокаторов пожилым пациентам может зависеть от специализации врача и года его выпуска из мединститута. Так, в ретроспективном когортном исследовании в Канаде среди 14334 пациентов в возрасте 66 лет и старше, перенесших ИМ, обнаружено, что β -адреноблокаторы назначались чаще кардиологами и молодыми выпускниками медицинских образовательных учреждений [12].

Интересны данные ретроспективного когортного исследования по приему препаратов из группы ингибиторов АПФ среди 18453 пожилых пациентов Канады, перенесших ИМ, в период с 1996 по 2000 гг. Так, прием рамиприла ассоциирован с меньшей смертностью, чем у других представителей препаратов дан-

ного класса [13]. В нашем исследовании рамиприл назначали крайне редко как в группе пожилых пациентов – 0,88%, так и в группе более молодых – 1,45%.

Что касается применения статинов, то возможной причиной недостаточного назначения данной группы препаратов являются опасения врачей по поводу возможного развития нежелательных лекарственных реакций. Так, в литературе имеются данные о снижении когнитивной функции при приеме статинов [14], повышении риска возникновения онкологических заболеваний. Однако результаты двух крупных многоцентровых исследований PROSPER и Heart Protection Study не обнаружили влияния статинов на когнитивную функцию, а мета-анализ 26 рандомизированных исследований с участием не менее 100 человек в каждом показал, что использование статинов не ассоциировано с увеличением онкологического риска [15]. Помимо этого к настоящему времени стали доступны результаты исследований и систематических обзоров, согласно которым прием статинов даже связывают со снижением риска развития рака различной локализации [16]. Дополнительно данные Шведского регистра, в который включили 6738 пациентов, перенесших ИМ в течение одного года, показали не только пользу, но и безопасность приема статинов пожилыми пациентами: смертность пациентов, принимающих статины, оказалась на 48% ниже, чем среди пациентов без гиполипидемической терапии [15]. Таким образом, нельзя исключать влияние экономического фактора при формировании врачом рекомендаций по приему терапии, в особенности статинов, пожилому пациенту.

Имеющиеся различия в структуре назначения антиагрегантов, скорее, могут свидетельствовать о том, что пациенты более молодого возраста чаще подвергаются интервенционным процедурам, в связи с чем получают рекомендации по двойной антитромбоцитарной терапии. Пожилые пациенты, напротив, во избежание осложнений или имеющихся ограничений по выполнению вмешательств не так часто переносят подобные процедуры, поэтому для них основным препаратом данной группы остается ацетилсалициловая кислота.

Заключение

Вторичную профилактику ССЗ у пациентов разных возрастных групп нельзя считать полноценной ввиду того, что выявлен низкий уровень как внимания врачей к модифицируемым ФР, так и рекомендаций по их коррекции. Несмотря на сохраняющийся, согласно действующим рекомендациям, единый подход к медикаментозной вторичной профилактике ССЗ, в группе пожилых пациентов обнаружена тенденция к недостаточному назначению ингибиторов АПФ (73,7%). Раз-

ница в назначениях β -адреноблокаторов (80,3%) и статинов (63,8%) статистически значима, что представляет интерес для дальнейшего исследования. Также стоит отметить, что в связи с назначениями практически одинаковых дозировок основных профилактических классов лекарственных средств, а также с наличием неэффективных доз АСК, β -адреноблокаторов у обеих групп пациентов можно предположить недостаточ-

ный уровень медикаментозной терапии, особенно, у более молодой когорты 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. Ushkalova E.A., Tkacheva O.N., Runikhina O.N., et al. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(1):94-100. (In Russ.) [Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина О.Н. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):94-100].
2. Boden W.E., Maron D.J. Reducing Post-Myocardial Infarction in the Elderly. The Power and Promise of Secondary Prevention. *JACC.* 2008;51(13):1255-7.
3. Petrov V.I. Geriatric pharmacology. *Vestnik VolgMU.* 2011;1(37):3-7. (In Russ.) [Петров В. И. Гериатрическая фармакология. Вестник ВолГМУ. 2011;1(37):3-7].
4. UNFPA and HelpAge International. Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge. New York, NY: UNFPA and HelpAge International: 2012.
5. Nakamura S., Adachi H., Enomoto M., et al. Trends in coronary risk factors and electrocardiogram findings from 1977 to 2009 with 10-year mortality in Japanese elderly males - The Tanushimaru Study. *J Cardiol.* 2017 Jan 18. pii: S0914-5087(16)30345-8.
6. Lazarenko A. State-of-the-art of cardiovascular prophylaxis in Europe and Ukraine: results from EUROASPIRE IV trial. *Zdorovie Ukraini.* 2014;16-17. (In Russ.) [Лазаренко А. Современное состояние кардиоваскулярной профилактики в Европе и Украине: результаты исследования EUROASPIRE IV. Здоровье Украины 2014; 16-17].
7. Selivestrova D.V., Evsina O.V. Myocardial infarction in young patients: risk factors, disease course, clinical picture, care during hospitalization. *Nauka molodih - Eruditio Juvenium.* 2013;4:104-9. (In Russ.) [Селивестрова Д.В., Евсина О.В. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: факторы риска, течение, клиника, ведение на госпитальном этапе. Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2013;4:104-9].
8. Alkhawam H., Sogomonian R., El-Hunjul M., et al. Risk factors for coronary artery disease and acute coronary syndrome in patients ≤ 40 years old. *Future Cardiology.* 2016;12(5):545-52.
9. 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: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *JACC.* 2005;46:1479-87.
10. Avezum A., Makdisse M., Spencer F., et al. 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.
11. Soedamah-Muthu S.S., Geleijnse J.M., Giltay E.J., et al. Levels and trends in cardiovascular risk factors and drug treatment in 4837 elderly Dutch myocardial infarction patients between 2002 and 2006. *Neth Heart J.* 2012;20(3):102-9.
12. Levy A.R., Tamblyn R.M., McLeod P.J., et al. The Effect of Physicians' Training on Prescribing for Secondary Prevention of Myocardial infarction in the Elderly. *Ann Epidemiol.* 2002;12:86-9.
13. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality Rates in Elderly Patients Who Take Different Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors after Acute Myocardial Infarction: A Class Effect? *Ann Intern Med.* 2004;141:102-12.
14. Rockwood K., Kirkland S., Hogan D.B., et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol.* 2002;59(2):223-7.
15. Barsukov A.V., Talantseva M.S., Sveklina T.S., et al. Hypolipidemic therapy in elderly patients. In focus - statins and prognosis. *Arterialnaya Gipertenzia.* 2011;17(5):415-24. (In Russ.) [Барсуков А.В., Таланцева М.С., Свёклина Т.С. и др. Гиполипидемическая терапия у пожилых пациентов. В фокусе - статины и прогноз. Артериальная Гипертензия. 2011;17(5):415-24].
16. Ushkalova E.A., Tkacheva O.N., Runikhina O.N., et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the elderly. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(3):351-8. (In Russ.) [Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина О.Н. и др. Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):351-8].

About the Authors:

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

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

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

Alexander V. Vozzhaev – PhD (Biology), Associate Professor, 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

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

Шкрёбнева 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

Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике.

Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ)

Сергей Юрьевич Марцевич^{1*}, Юлия Владимировна Лукина¹, Александр Васильевич Загребельный¹, Михаил Михайлович Лукьянов¹, Александр Николаевич Воробьев², Екатерина Алексеевна Правкина², Надежда Олеговна Мясникова³ от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА

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

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

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

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Акимова А.В., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Захарова Н.А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю.

Рабочая группа регистра РЕКВАЗА: Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Козминский А.Н., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Никулина Н.Н., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Якушин С.С.

Цель. Изучить частоту назначения врачами различных сочетаний основных групп антигипертензивных препаратов (АГП) и их фиксированных комбинаций больным артериальной гипертензией (АГ) по данным двух амбулаторных регистров.

Материал и методы. У 3648 (98,9%) пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА, и у 1230 (80,3%) больных регистра ПРОФИЛЬ была диагностирована АГ. При анализе данных обоих регистров оценивались назначения врачей, отраженные в амбулаторных картах пациентов, на основании которых заполнялись специально разработанные карты регистра больных, а из них – электронные базы регистров. Подробно изучалась информация о назначенной антигипертензивной терапии, входящих в ее состав АГП, в том числе фиксированных и свободных комбинаций, оригинальных и дженерических АГП. Кроме того, анализировались данные по достижению/недостижению целевых цифр артериального давления (АД) у больных АГ.

Результаты. Среди больных АГ регистра РЕКВАЗА преобладали женщины (71,9%), в регистре ПРОФИЛЬ соотношение мужчин и женщин было близким к 1:1. Пациенты с АГ регистра РЕКВАЗА были старше: средний возраст $66,2 \pm 12,8$ лет против $63,7 \pm 11,4$ года у больных АГ регистра ПРОФИЛЬ, соответственно. Большинство больных регистра РЕКВАЗА (61,4%) страдали АГ 3 степени, у пациентов регистра ПРОФИЛЬ преобладала АГ 2 степени (53,3%). Фиксированные комбинации были назначены 14% больных в регистре РЕКВАЗА и 16% пациентов регистра ПРОФИЛЬ. Врачи регистра ПРОФИЛЬ чаще назначали пациентам оригинальные АГП, 75% больных регистра РЕКВАЗА были назначены дженерики. Наиболее популярными комбинациями в обоих регистрах оказались сочетания ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину II с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Целевой уровень АД чаще достигался у больных регистра ПРОФИЛЬ: 37,6% случаев против 26,1% в регистре РЕКВАЗА.

Заключение. Результаты анализа представленных регистров демонстрируют невысокую частоту назначения фиксированных комбинаций в условиях реальной клинической практики, инертность врачей в достижении целевых значений АД и недостаточную эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты, фиксированные комбинации, амбулаторные регистры.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., Лукьянов М.М., Воробьев А.Н., Правкина Е.А., Мясникова Н.О. от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):323-329. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329>

Combined Antihypertensive Therapy in Real Clinical Practice. Focus on Fixed Combinations of Antihypertensive Drugs (According to the Data of Outpatient Registries RECVASA and PROFILE)

Sergey Yu. Martsevich^{1*}, Yulia V. Lukina¹, Alexander V. Zagrebelsky¹, Michail M. Loukianov¹, Alexander N. Vorobyev², Ekaterina A. Pravkina², Nadezhda O. Myasnikova³ on Behalf of the Working Groups of the Registries PROFILE and RECVASA

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

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

Working Group of the PROFILE Registry: Akimova A.V., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V., Zakharova N.A., Zagrebelsky A.V., Kutishenko N.P., Lerman O.V., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Martsevich S.Y.

Working Group of the RECVASA Registry: Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V., Kozminsky A.N., Lukina Yu.V., Loukianov M.M., Moseichuk K.A., Nikulina N.N., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S.

Aim. To assess the frequency of prescription of different combinations of the main groups of antihypertensive drugs (AHD) and their fixed combinations to patients with arterial hypertension by physicians according to two outpatient registries.

Material and methods. Hypertension was diagnosed in 3648 (98.9%) patients of the RECVASA registry and in 1230 patients of the PROFILE registry (80.3%). Data on doctor's prescriptions reflected in the outpatient charts of patients of the both registries were analyzed. The following information of the prescribed antihypertensive therapy was studied in details: AHD, including fixed and free combinations, original and generic AHD. Data on the achievement/non-achievement of target blood pressure (BP) level in patients with hypertension were also analyzed.

Results. Women were predominated among hypertensive patients of the RECVASA registry, (71.9%). The ratio of men and women was close to 1:1 in the PROFILE registry. Patients of the registry RECVASA were older: the average age was 66.2 ± 12.8 years compared to 63.7 ± 11.4 years in patients of the PROFILE registry, respectively. The majority of patients in the RECVASA registry (61.4%) had hypertension of the 3rd degree, patients of the PROFILE registry revealed mostly hypertension of the 2 degree (53.3%). Fixed combinations were prescribed to 14% of patients in the registry of RECVASA and to 16% of patients in the PROFILE registry. Doctors of the PROFILE registry often prescribed original AHD; 75% of patients from RECVASA registry received generics. The most popular combinations in both registries were combinations of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers with thiazide/thiazide-like diuretics. The target level of BP was more often achieved in the patients of the PROFILE registry: 37.6% vs 26.1% in the RECVASA registry.

Conclusion. The results of the analysis of the presented registries demonstrate the low frequency of prescribing fixed combinations in real clinical practice, the inertness of physicians in achieving the target BP levels and the low efficiency of antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, antihypertensive drugs, fixed combinations, outpatient registries.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zagrebelnyy A. V., Loukianov M.M., Vorobyev A.N., Pravkina E.A., Myasnikova N.O. on Behalf of the Working Groups of the Registries PROFILE and RECVASA. Combined Antihypertensive Therapy in Real Clinical Practice. Focus on Fixed Combinations of Antihypertensive Drugs (According to the Data of Outpatient Registries RECVASA and PROFILE). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3): 323-329. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329

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

Received / Поступила: 07.06.2017

Accepted / Принята в печать: 08.06.2017

Крупные фармакоэпидемиологические исследования последнего десятилетия, в том числе и российские – ГАРАНТ, РЕЛИФ и др. – подтверждают, что в связи с увеличением продолжительности жизни «портрет» современного пациента характеризуется весьма обширной коморбидностью, одним из ведущих патологических звеньев которой является артериальная гипертензия (АГ). Большое количество факторов риска, требующих коррекции, сочетание различных патологий, тяжелое течение заболеваний во многом объясняет наступившую эру «эпидемии полипрагмазии», когда в соответствии с современными клиническими рекомендациями (КР) врач должен назначить пациенту более 4-х лекарственных препаратов [1]. В отношении АГ также подтверждено, что у большинства больных монотерапия оказывается недостаточно эффективной, не позволяет достичь целевого уровня АД и решить главную задачу лечения – улучшить прогноз заболевания и жизни больного. Полипрагмазия повышает риск нежелательных явлений лекарственной терапии и снижает приверженность пациентов к лечению. Одним из способов решения этих проблем является использование фиксированных комбинаций лекарственных средств однонаправленного (например, антигипертензивного) или разнонаправленного (различные полипиллюли, «полипиллы») действия [2]. Подобная ситуация нашла свое отражение в последних рекомендациях по АГ Европейского общества по гипертензии и Европейского кар-

диологического общества, согласно которым пациентам с АГ и высоким начальным уровнем АД и/или высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется начинать антигипертензивную терапию (АГТ) сразу с комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП; класс рекомендаций IIB, уровень доказанности C). У всех больных АГ предпочтительней использовать фиксированные комбинации антигипертензивных средств, т.к. они уменьшают число принимаемых пациентами таблеток и повышают приверженность к лечению (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности B) [3].

Изучить вопрос, как в реальной клинической практике лечат пациентов с АГ, в том числе, оценить частоту назначения комбинированной АГТ и использование фиксированных комбинаций антигипертензивных средств позволяет метод амбулаторного регистра, обладающий в подобных ситуациях целым рядом преимуществ перед другими видами исследований [4].

Цель исследования: оценить частоту назначения врачами различных сочетаний основных групп АГП и их фиксированных комбинаций больным АГ по данным двух амбулаторных регистров.

Материал и методы

Результаты исследования были получены на основании ретроспективного анализа данных амбулаторно-поликлинического регистра кардиологических больных РЕКВАЗА и амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ.

В ретроспективный амбулаторный регистр РЕКВАЗА были включены данные 3690 пациентов в возрасте 18 лет и старше, обратившихся к участковым терапевтам в 2012–2013 гг. одной из трех поликлиник г. Рязань или Рязанской области, и наблюдающихся по поводу одного из указанных в амбулаторной карте сердечно-сосудистого заболевания: АГ, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности (как одного из них, так и различных сочетаний) [5].

В ретроспективно-проспективный амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ включались больные, обратившиеся в специализированное кардиологическое научное подразделение научно-исследовательского центра г. Москва. В данном исследовании были проанализированы данные 1531 пациента, включенных в регистр за период 01.01.2011–31.08.2015 гг. [6].

При анализе данных обоих регистров оценивались назначения врачей, отраженные в амбулаторных картах пациентов, на основании которых заполнялись специально разработанные карты регистра больных, а из них – электронные базы регистров.

Из двух регистров отобраны больные, имеющие указание на наличие в диагнозе АГ. У 3648 (98,9%) пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА, была диагностирована АГ. По данным регистра ПРОФИЛЬ АГ была диагностирована у 1230 человек (80,3%).

В каждом регистре назначенная АГТ анализировалась по общему количеству АГП пяти основных групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА); группа нетиазидных диуретиков (НТТД: диурер, торасемид, тригрим, фуросемид, лазикс, верошпирон, спиролактон), другие АГП (препараты центрального действия и альфа-адреноблокаторы).

Выполнен анализ назначения различных сочетаний групп фиксированных и нефиксированных комбинаций АГП, а также назначения оригинальных и генерических лекарственных препаратов в виде фиксированных комбинаций. Кроме того, проанализированы данные по достижению/недостижению целевых цифр АД у больных АГ.

Статистическая обработка результатов. Полученные результаты обработаны при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Рассчитывали частоту (для качественных переменных), средние величины (М) и их стандартные отклонения (σ) (представлены как $M \pm \sigma$) – для количественных переменных. Для оценки различий между переменными независимых выборок использовали хи-квадрат Пирсона, хи-квадрат отношения правдоподобия, точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат с поправкой Йетса (с поправкой на непрерывность).

Результаты

В регистре РЕКВАЗА у 3648 человек (98,9%) – практически у всех пациентов – была диагностирована АГ. Среди больных АГ было 1025 мужчин (28,1%) и 2623 женщин (71,9%). Средний возраст пациентов с АГ составил $66,2 \pm 12,8$ лет. Большинство больных – 2241 (61,4%) человек – страдали АГ 3 степени, 756 (20,7%) – АГ 2 степени и только у 14 пациентов (0,4%) была диагностирована АГ 1 степени. Необходимо отметить, что у 637 человек (21,2%) в регистре РЕКВАЗА степень АГ не была указана.

По данным регистра ПРОФИЛЬ диагноз АГ был поставлен 1230 пациентам (80,3%), соотношение мужчин ($n=645$; 52,4%) и женщин ($n=585$; 47,6%) было близким к 1:1, средний возраст больных составил $63,7 \pm 11,4$ года. В регистре ПРОФИЛЬ у 655 человек

Table 1. The number of groups of antihypertensive drugs prescribed for hypertensive patients in the RECVASA and PROFILE registries

Таблица 1. Количество групп антигипертензивных препаратов, назначенных при артериальной гипертензии пациентам регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Количество групп антигипертензивных средств	Больные, включенные в регистр с указанием на АГ			
	РЕКВАЗА (n=3648)		ПРОФИЛЬ (n=1230)	
	n	%	n	%
Без АГП	459	12,6	160	13,0
1 группа	798	21,9	270	22,0
2 группы	1294	35,4	383	31,1
3 группы	899	24,6	310	25,2
4 группы	170	4,7	95	7,7
5 групп	26	0,7	11	0,9
6 групп	2	0,1	1	0,1
АГП – антигипертензивный препарат				

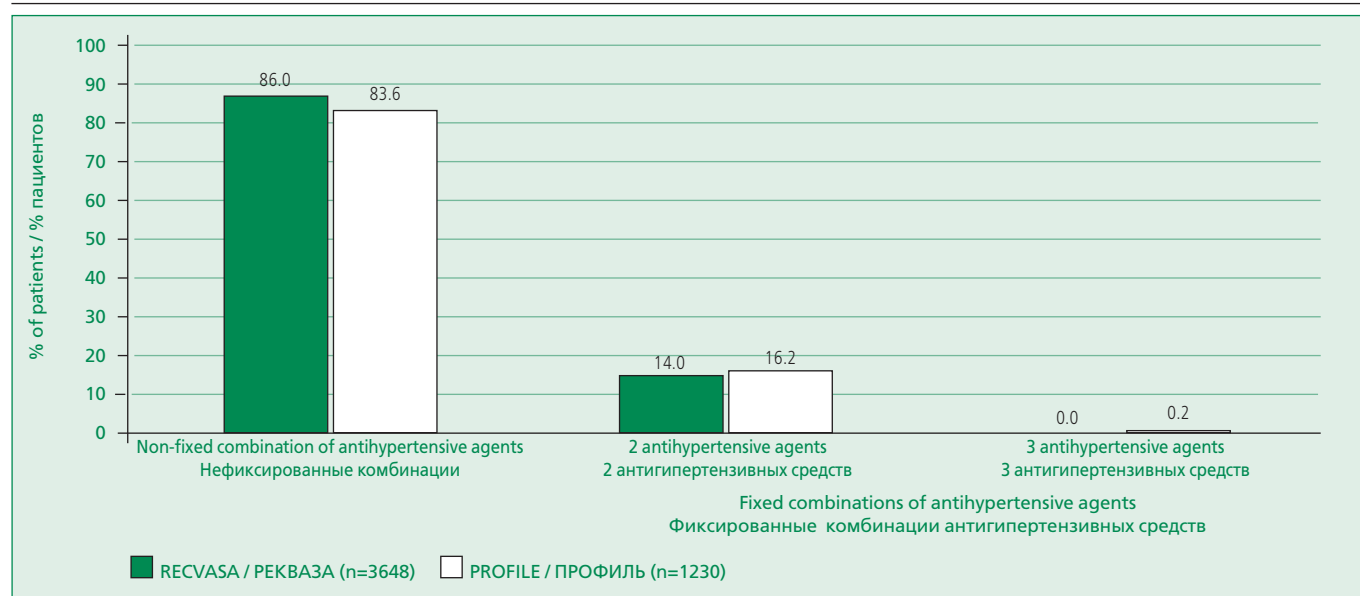


Figure 1. Prescription of fixed combinations of antihypertensive drugs in groups of hypertensive patients in RECVASA and PROFILE registries

Рисунок 1. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в группах больных АГ в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

(53,3%) была диагностирована АГ 2 степени, у 342 больных (27,8%) – АГ 3 степени, и у 233 (18,9%) – АГ 1 степени.

Процентное соотношение больных без назначаемой терапии и с терапией различным количеством назначаемых групп АГП в регистрах ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА были примерно одинаковым (табл. 1). По данным регистра ПРОФИЛЬ из 1230 пациентов с АГ различной степени 162 человека АГТ не принимают вообще, терапию двумя препаратами получают 387 (31,5%) человек (почти каждый третий больной), три АГП принимает 321 (26,1%) пациент (примерно каждый четвертый). По данным регистра РЕКВАЗА из 3642 пациентов с АГ раз-

личной степени 459 (12,6%) пациентам АГТ не назначена, терапию двумя препаратами получают 1293 (35,4%) человек (каждый третий больной), три АГП принимает 899 (24,6%) пациент (примерно, каждый четвертый; табл. 1).

По данным обоих регистров фиксированные комбинации в составе антигипертензивной терапии в среднем получали около 15% больных (рис. 1).

Врачи обоих регистров при назначении фиксированных комбинаций чаще всего отдавали предпочтение сочетанию иАПФ и ТД. По данным регистра РЕКВАЗА приблизительно каждый третий пациент получал в составе АГТ либо фиксированную комбинацию БРА

Table 2. Frequency of prescription of different combinations of groups of fixed and non-fixed combinations of antihypertensive drugs in the groups of hypertensive patients in RECVASA and PROFILE registries

Таблица 2. Частота назначения различных сочетаний групп фиксированных и нефиксированных комбинаций антигипертензивных средств в группах больных АГ в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Фиксированные комбинации АГП	РЕКВАЗА (n=3648)			ПРОФИЛЬ (n=1230)		
	n (%)	Оригинальный препарат	Дженерики	n (%)	Оригинальный препарат	Дженерики
иАПФ+ТД	232 (45,3)	35	198	118 (58,7)	91	27
БРА+ТД	134 (26,2)	0	134	59 (29,4)	7	52
иАПФ+АК	134 (26,2)	94	40	5 (2,5)	5	0
АК+БРА	1	1	0	10 (5)	9	1
ББ+АК	1	0	1	1	0	1
ББ+ТД	10 (2)	0	10	8 (4)	3	4
БРА+АК+ТД	0			2	1	0

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТД – тиазидные диуретики, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АК – антагонисты кальция

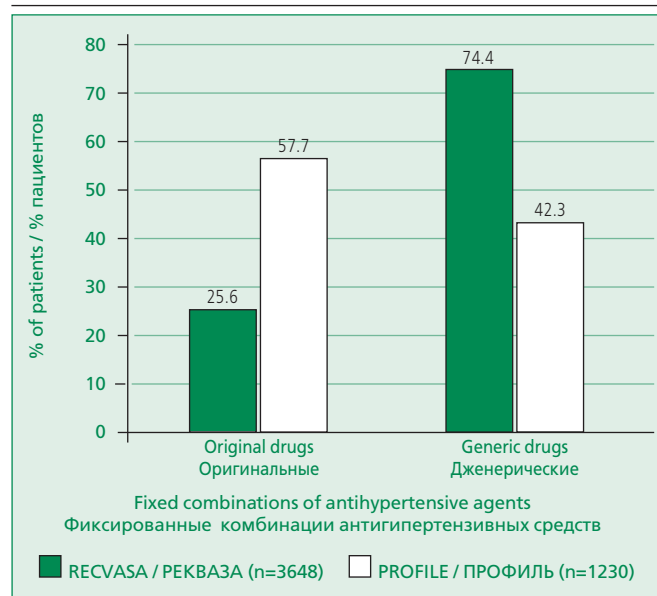


Figure 2. Frequency of prescription of original and generic antihypertensive drugs in fixed combinations in hypertensive patients in RECVASA and PROFILE registries

Рисунок 2. Назначения оригинальных и дженерических АГП в составе фиксированных комбинаций в группах больных АГ в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

и ТД, либо – иАПФ и АК. В регистре ПРОФИЛЬ второй по популярности также была комбинация БРА и диуретика, а назначения фиксированных комбинаций иАПФ и БРА с АК составили всего 2,5% и 5% назначений, соответственно (табл. 2).

Фиксированные комбинации антигипертензивных средств в регистре ПРОФИЛЬ чаще назначались в виде оригинальных препаратов – их получали более половины больных (57,7%). 75% пациентов регистра РЕКВАЗА принимали дженерические фиксированные комбинации антигипертензивных средств (рис. 2).

Целевой уровень АД был достигнут у 26,1% пациентов регистра РЕКВАЗА и у 37,6% больных регистра ПРОФИЛЬ, однако статистически значимых различий в эффективности терапии фиксированными или свободными комбинациями антигипертензивных средств выявлено не было. В регистре РЕКВАЗА больным с достижением целевых цифр АД чаще всего назначались 1 и 2 группы АГП (по 29,5% и 30,2%, соответственно). В регистре ПРОФИЛЬ таким больным чаще назначались 2 (34,3%) и 3 (30,2%) группы АГП. Следует подчеркнуть, что у пациентов с АГ 1-2 степени целевой уровень АД достигался примерно в одинаковом проценте случаев в обоих регистрах. Целевой уровень АД был достигнут у каждого третьего (34,2%) пациента с АГ 3 степени в регистре ПРОФИЛЬ, и лишь у каждого пятого (21,9%) больного АГ 3 степени в регистре РЕКВАЗА. Однако необходимо отметить, что в регистре РЕКВАЗА у 637 человек (21,2%) с диагностированной АГ не была указана ее степень (табл. 3).

Обсуждение

Преимущество фиксированных комбинаций перед свободными формами АГП в эру «вынужденной полипрагмазии» очевидно: уменьшение числа принимаемых таблеток является одним из значимых факторов, повышающих приверженность пациентов к лечению, а также способных в некоторой степени повысить его эффективность и безопасность, снизить стоимость АГП, что подтверждают результаты мета-анализа Gupta A.K. и соавт. [7]. Также несомненным достоинством фиксированных комбинаций является, как правило, заведомая рациональность предлагаемого сочетания антигипертензивных средств, что позволяет лечащему врачу избежать ошибок, возможных при назначении комбинированной терапии «свободными» АГП.

В проведенном исследовании обращает на себя внимание, что частота назначений фиксированных ком-

Table 3. The frequency of achieving the target blood pressure level in patients with hypertension 1-3 degrees in the RECVASA and PROFILE registries

Таблица 3. Достижение целевого уровня АД у больных АГ 1-3 степени в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Степень АГ	РЕКВАЗА				ПРОФИЛЬ			
	Достигнуто целевое АД				Достигнуто целевое АД			
	Все пациенты с АГ	n	%	% от всех пациентов	Все пациенты с АГ	n	%	% от всех пациентов
1 степень	13	6	46,2	0,7	233	104	44,6	22,5
2 степень	756	253	33,5	26,6	655	242	36,9	52,3
3 степень	2242	490	21,9	51,5	342	117	34,2	25,3
Не указана	637	202	31,6	21,2	0	0	0	0
Всего	3648	951	26,1	100,0	1230	463	37,6%	100,0

АГ – артериальная гипертензия

бинаций была приблизительно одинаковой в обоих представленных регистрах, однако в регистре РЕКВАЗА гораздо чаще назначались дженерики, а не оригинальные АГП. Вероятней всего, это объясняется тем, что в регистр РЕКВАЗА включались больные, наблюдавшиеся в двух городских и одной сельской поликлинике Рязанской области, где лечащие врачи, по-видимому, нередко были ограничены в выборе лекарственного препарата списком дополнительного лекарственного обеспечения, в который входят, преимущественно, дженерики. В регистре ПРОФИЛЬ таких ограничений не было: пациенты, включенные в данный регистр, наблюдались у врачей, являющихся научными сотрудниками специализированного кардиологического подразделения медицинского научно-исследовательского центра, которые назначали медикаментозную терапию на свое усмотрение.

Помимо этого факта, различаются и предпочтения врачей двух регистров в выборе конкретных фиксированных комбинаций. Ингибиторы АПФ уже более десятилетия удерживают первенство, как самые часто назначаемые АГП [8-11]. В данной работе были подтверждены лидирующие позиции препаратов данного класса и в составе комбинированной терапии, в том числе, в составе фиксированных комбинаций. Второе место по назначаемости по данным обоих регистров принадлежит фиксированной комбинации БРА и ТД. В регистре РЕКВАЗА с такой же частотой пациенты с АГ получают и комбинацию иАПФ с АК, что практически повторяет результаты исследования ПИФАГОР-IV: частота назначения названной комбинации составила 26,2% (РЕКВАЗА) и 29,1% (ПИФАГОР-IV), соответственно [12]. По данным регистра ПРОФИЛЬ 88% всех фиксированных комбинаций составляют сочетания АГП, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с ТД, а любая из оставшихся фиксированных комбинаций назначается не более чем в 5% случаев.

Тем не менее, целевой уровень АД чаще достигался у пациентов амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, что еще раз подчеркивает, что выбор лекарственного препарата при терапии АГ играет второстепенную роль, а пальма первенства отдается факторам, связанным с врачами и пациентами: лишь при активности лечащих врачей в достижении целевого уровня АД и хорошей приверженности пациентов к врачебным рекомендациям проводимое антигипертензивное лечение достаточно эффективно.

Это подтверждается и результатами исследований ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2, в которых пациентам с АГ и метаболическим синдромом или хронической обструктивной болезнью легких был рекомендован прием препарата «Эгипрес». Эгипрес представляет собой фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина – одну из наиболее оптимальных рациональных комбинаций АГП, обеспечивающую высокий уровень органопротекции и выраженный антигипертензивный эффект. В исследовании ГРАНАТ-2 все 46 участников (100%), завершивших исследование, достигли целевого уровня АД, в программе ГРАНАТ-1 целевые значения АД были достигнуты у 91,3% пациентов, принимавших Эгипрес. По результатам обеих программ однократное применение фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла, ее высокие эффективность и безопасность в сочетании с регулярным посещением врача способствовали повышению общей приверженности больных АГ с сопутствующими заболеваниями (метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких) к назначенному лечению и достижению в большинстве случаев целевого уровня АД [13-14].

Заключение

В связи с тяжелым бременем коморбидности у большинства пациентов с АГ, и продиктованной этим необходимой полипрагмазией поиск путей преодоления данных проблем является чрезвычайно актуальным. Более широкое использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, имеющих к тому же и многоцелевое влияние, повышающих приверженность к терапии, ее эффективность и безопасность, – один из ключей к решению обозначенных задач. Однако результаты анализа представленных регистров демонстрируют невысокую частоту назначения фиксированных комбинаций в условиях реальной клинической практики, инертность врачей в достижении целевых значений АД и недостаточную эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией ЭГИС, что никак не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help in the publication of the article was provided by EGIS, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Neuner-Jehle S. Polypharmacy, the new epidemic. *Rev Med Suisse*. 2016;12(518):942-7
2. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407
3. 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, 2159-2219
4. Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V. et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient registry). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(3):306-13. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):326-33]
5. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(1):4-15. (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;12(1):4-15]
6. Martsevich S.Yu., 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 PROFILE registry). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(2):133-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. и др. 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]
7. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407
8. Leonova M.V., Belousov D.Yu., analytical research group PIFAGOR. The first Russian pharmacoepidemiological study of arterial hypertension. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2002;3: 47-53. (In Russ.) [Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная Клиническая Практика. 2002;3:47-53]
9. Shalnova S.A., Deev A.D., Vkhireva O.V. on behalf of the participants of the survey. Arterial hypertension with the eyes of outpatients. The first results of the GARANT study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2007;6(5):30-3. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. от имени участников исследования. Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(5):30-3]
10. Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E., et al. Regular treatment and prophylaxis is the key to improving the situation with cardiovascular diseases in Russia: the results of a Russian multicentre study. Part III. *Kardiologiya*. 2008;4:46-53. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Регулярное Лечение И Профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;4:46-53]
11. Kontsevaya A.V., Romanenko T.S., Vygodin V.A., Fitiliev S.B. Pharmacoepidemiology and the effectiveness of antihypertensive therapy in the real practice of a specialized cardiological institution. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):8-17. (In Russ.) [Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):8-17]
12. Leonova M.L., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B., et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: analysis of adherence of doctors (according to the results of the PIFAGOR IV study). *Sistemnye Gipertenzii*. 2015; 12 (1): 19-25 (In Russ.) [Леонова М.Л., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные Гипертензии. 2015;12(1):19-25]
13. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., et al. Study of adherence to therapy in patients with metabolic syndrome with the example of a new combination antihypertensive drug ramipril and amlodipine (based on the results of the observational study "GRANAT-1"). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2017;16(1):67-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Изучение приверженности к терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-1»). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):67-73]
14. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., et al. Study of tolerability parameters and adherence to therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension in the context of treatment with a fixed combination of ramipril and amlodipine (based on the results of the observational study "GRANAT-2"). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):229-37. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. 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):229-37]

About the Authors:

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

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

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

Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ekaterina A. Pravkina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Nadezhda O. Myasnikova – Sixth-Year Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

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

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, ГНИЦ ПМ

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

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, ГНИЦ ПМ

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

Правкина Екатерина Алексеевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

Мясникова Надежда Олеговна – студентка 6 курса РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории

Татьяна Александровна Мулерова^{1,2*}, Галина Владимировна Артамонова¹,
Михаил Иванович Воевода³, Ольга Викторовна Груздева¹,
Михаил Юрьевич Огарков^{1,2}, Ольга Леонидовна Барбараш¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской
медицинской академии непрерывного профессионального образования
Россия, 654006, Новокузнецк, просп. Строителей, 5

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. Изучить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов развития артериальной гипертензии *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *e-NOS3* с ее факторами риска среди коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинко-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш Кемеровской области). Сплошным методом обследовано 1 178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше), у 565 человек выполнено генотипирование. Всем респондентам проводилось общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (с. 145A>G, Ser49Gly, rs1801252) *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с. 677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *e-NOS3* (VNTR, 4a/4b) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. У шорцев максимальное количество ассоциаций с факторами риска были установлены для генотипа D/D гена *ACE*, у некоренных представителей – для генотипа D/D гена *ADRA2B*. В когорте шорцев у носителей генотипа D/D гена *ACE* отношения шансов выявления гиперхолестеринемии, гипербетакхолестеринемии, ожирения и абдоминального ожирения составили, соответственно, 11,20 ($p=0,018$); 4,65 ($p=0,001$); 2,31 ($p=0,031$) и 1,83 ($p=0,059$). В когорте некоренного этноса у лиц с генотипом D/D гена *ADRA2B* риск выявить гиперхолестеринемию, гипербетакхолестеринемию, гипертриглицеридемию и нарушения углеводного обмена оказался выше, соответственно, в 5,11 ($p=0,006$); 5,41 ($p=0,021$); 2,73 ($p=0,035$) и 4,13 ($p=0,005$) раз. В группе шорцев генотип D/D гена *ACE* ассоциировался с ожирением, с гиперхолестеринемией, гипербетакхолестеринемией; генотип D/D гена *ADRA2B* – с гипертриглицеридемией; генотип 4a/4a гена *e-NOS3* – с абдоминальным ожирением. В группе некоренного этноса генотип D/D гена *ACE* ассоциировался с гипоальфахолестеринемией, генотип I/I гена *ACE* – с нарушениями углеводного обмена; генотип D/D гена *ADRA2B* – с гиперхолестеринемией, гипербетакхолестеринемией и гипертриглицеридемией, нарушениями углеводного обмена; генотип T/T гена *MTHFR* – с гипоальфахолестеринемией, генотип C/C гена *MTHFR* – с абдоминальным ожирением.

Заключение. Определение полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии и выявление ассоциаций с модифицируемыми факторами риска расширяет представление о генетической составляющей сердечно-сосудистых заболеваний и создает предпосылки для разработки более совершенной и эффективной программы профилактики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов-кандидатов, факторы риска, ассоциации генов с фенотипическими признаками.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Артамонова Г.В., Воевода М.И., Груздева О.В., Огарков М.Ю., Барбараш О.Л. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):330-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338>

Genetic Aspects of Modifiable Risk Factors Associated with Arterial Hypertension by the Example of the Indigenous Population of Mountain Shoriya

Tatyana A. Mulerova^{1,2*}, Galina V. Artamonova¹, Michael I. Voevoda³, Olga V. Gruzdeva¹, Michael Y. Ogarkov^{1,2}, Olga L. Barbarash¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

²Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Stroiteley prosp. 5, Novokuznetsk, 654006 Russia

³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine. Borisa Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Aim. To study the associations of *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* and *e-NOS3* candidate genes of arterial hypertension with its risk factors among the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoriya.

Material and methods. Clinical epidemiological community-based study was conducted in hard-to-reach regions of Mountain Shoriya (villages Orton, Ust'-Kabyrza, Sheregesh in Kemerovo Region). 1 178 inhabitants of the mentioned villages were examined by the continuous method, selection consisted of adult population (18 years old and above), 565 people were genotyped. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (s. 145A>G, Ser49Gly, rs1801252) *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с. 677S>T, Ala222Val, rs1801133) and *e-NOS3* (VNTR, 4a/4b) were tested by polymerase chain reaction.

Results. Maximum number of associations with risk factors was revealed in indigenous population for genotype D/D *ACE* gene, in non-indigenous representatives – for genotype D/D *ADRA2B* gene. In indigenous carriers of genotype D/D *ACE* gene, the odds ratio of hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia, obesity and abdominal obesity were 11.20 ($p=0.018$); 4.65 ($p=0.001$); 2.31 ($p=0.031$) and 1.83 ($p=0.059$), respectively. In the cohort of non-indigenous ethnic group in those with genotype D/D gene *ADRA2B* the risk of hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia, hypertriglyceridemia and carbohydrate metabolism disorders was higher in 5.11 ($p=0.006$), 5.41 ($p=0.021$), 2.73 ($p=0.035$) and 4.13 ($p=0.005$) times, respectively. In the indigenous group the genotype D/D of *ACE* gene was associated with obesity, hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia; the genotype D/D of *ADRA2B* gene – with hypertriglyceridemia; the genotype 4a/4a of *e-NOS3* gene – with abdominal obesity. In the group of non-indigenous ethnic group genotype D/D of *ACE* gene was associated with hypoalphacholesterolemia; genotype I/I of *ACE* gene – with carbohydrate metabolism disorders; genotype D/D of *ADRA2B* gene – with hypercholesterolemia, hyperbetacholesterolemia and hypertriglyceridemia, carbohydrate metabolism disorders; genotype T/T of *MTHFR* gene – with hypoalphacholesterolemia, genotype C/C of *MTHFR* gene – with abdominal obesity.

Conclusion. The determination of polymorphisms of candidate genes and the identification of associations with modifiable risk factors broadens the understanding of the genetic component of cardiovascular diseases and creates the prerequisites for the development of a more advanced and effective prevention program.

Keywords: arterial hypertension, polymorphisms of candidate genes, the risk factors, the association of genes with phenotypic traits.

For citation: Mulerova T.A., Artamonova G.V., Voevoda M.I., Gruzdeva O.V., Ogarkov M.Y., Barbarash O.L. Genetic Aspects of Modifiable Risk Factors Associated with Arterial Hypertension by the Example of the Indigenous Population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):330-338. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-330-338

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mulerova-77@mail.ru

Received / Поступила: 21.02.2017

Accepted / Принята в печать: 04.04.2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в современном мире остаются главной причиной смерти, унося ежегодно более 17 млн. жизней [1]. Одним из наиболее значимых для России факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, является артериальная гипертензия (АГ). Важнейшее место в изучении причин повышенного уровня артериального давления (АД) в настоящее время отводится эпидемиологическим исследованиям, позволяющим определить распространенность факторов риска. Вместе с тем сочетание АГ с такими факторами риска, как ожирение, особенно абдоминальным его типом, с нарушениями углеводного и липидного обменов приводит к многократному возрастанию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2, 3].

Согласно исследованию INTERHEART одним из самых важных факторов сердечно-сосудистого риска являются нарушения липидного обмена [4]. Частое сочетание АГ и дислипидемии объясняют непосредственным влиянием последней на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень АД. Данные Framingham Heart Study выявили высокую распространенность гиперхолестеринемии у лиц с повышенным уровнем АД [5]. В странах Западной Европы эти два фактора сердечно-сосудистого риска наблюдались у 35% населения [6]. Результаты проспективного 14-летнего наблюдения за состоянием здоровья 3310 врачей (Physicians Health Study) продемонстрировали, что дислипидемия являлась независимым фактором, ассоциированным с повышенным риском развития АГ у мужчин [7].

Важную роль в развитии АГ играют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность вызывает развитие компенсаторной гиперинсулинемии, и вместе они увеличивают активность симпатoadреналовой, нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) путем усиления передачи возбуждающих импульсов от паравентрикулярных ядер гипоталамуса к симпатическим ядрам спинного мозга. Все это ведет к повышению реабсорбции натрия в канальцах почек, увеличению его количества в стенках артериол и стойкому повышению АД. АГ в 40-60% случаев сопровождается нарушениями чувствительности тканей к инсулину [8]. У больных АГ с разными вариантами нарушений углеводного обмена (гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе) отмечаются более высокие показатели систолического и диастолического АД по сравнению с больными без углеводных нарушений [9].

Известно, что наличие ожирения не только предшествует развитию остальных симптомов метаболического синдрома, но и увеличивает риск развития АГ в 3 раза [10]. По данным Framingham Heart Study ожирение способствует развитию АГ у 78% мужчин и 65% женщин. Установлено, что увеличение массы тела в течение четырех лет на 5% повышает риск развития АГ на 30% [11]. Как показано в исследовании INTERSALT, с каждым 1 кг прибавки массы тела систолическое АД повышается на 1 мм рт.ст. Сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2-3 раза, а мозговых инсультов – в 7 раз [12]. Распределение жировой ткани в организме играет

решающую роль в формировании патологии, ассоциированной с ожирением. Развитие АГ связано, в первую очередь, с висцеральной жировой тканью [13].

На сегодняшний день доказано, что вклад генетического фактора в формировании АГ можно считать основным [14]. Поэтому в последние годы многочисленные исследования посвящаются анализу полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие данного патологического процесса. Сложность их изучения заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом, и с факторами внешней среды [15]. Однако проведенные исследования не исключают роль полиморфизма отдельных генов в развитии АГ и ее факторов риска. Несмотря на наличие тесной взаимосвязи ожирения, нарушений липидного, углеводного обменов и АГ, молекулярно-генетические основы перечисленных патологических процессов остаются не вполне определенными. Изучение генетических основ факторов риска АГ поможет внести ясность в уже имеющиеся представления об этиологии и патогенезе заболевания, метаболических, биохимических и функциональных нарушений, вызванных данным патологическим процессом. В качестве основных маркеров предрасположенности могут выступать гены, кодирующие компоненты РААС, гены ключевых симпатических рецепторов, гомоцистеинового обмена, эндотелиальной NO-синтазы.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является ключевым элементом РААС и не только превращает ангиотензин I в ангиотензин II, но и инактивирует брадикинин. Ген АПФ (*ACE*) локализован в длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23. В настоящее время известно более двух десятков полиморфных вариантов данного гена, однако функционально наиболее значимым является инсерционно-делеционный полиморфизм в 16-м интроне (I/D), который обусловлен наличием или отсутствием *Alu*-повтора. Накоплено много данных об ассоциации D/D генотипа данного гена с инфарктом миокарда, АГ, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией [16-18]. Тем не менее, литературные данные относительно вклада генотипов гена *ACE* в развитие метаболических нарушений на настоящий момент достаточно противоречивы, что можно объяснить популяционной специфичностью [19].

β -адренорецепторы регулируют многочисленные функции миокарда (частоту сердечных сокращений, сократимость и расслабление гладкой мускулатуры) и различные метаболические эффекты. Ген β 1-адренорецептора (*ADRB1*) локализован на хромосоме 10q24_26. Наиболее распространенный полиморфизм, связан с

однонуклеотидной заменой: Ser49Gly (145A→G – внеклеточный N-терминальный сайт) [20]. Некоторые авторы выявили взаимосвязь полиморфизма данного гена с АГ, ожирением и другими метаболическими нарушениями [21, 22]. Стимуляция α 2 β -адренорецепторов приводит к увеличению сократимости гладкой мускулатуры сосудов, снижению интенсивности липолиза, секреции ренина и инсулина. Ген α 2 β -адренорецептора (*ADRA2B*) расположен на 2-й хромосоме, не имеет интронов, имеет функциональный делеционный полиморфизм Ins>DelCodon 299. Heinonen P. [23] и Vasudevan R. [24] определили, что носительство D аллеля может быть важным генетическим маркером развития АГ у пациентов как с нарушением углеводного обмена, так и без него в одинаковом проценте случаев. Кроме этого, ряд работ демонстрируют взаимосвязь генотипа D/D с ожирением и абдоминальным его типом, в том числе [25].

Согласно последним данным, гипергомоцистеинемия ассоциирована с высоким риском развития АГ и нарушений липидного обмена [26, 27]. Наиболее изученная генетическая поломка – мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). В настоящее время известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изучена мутация, в которой нуклеотид цитозин (C) в позиции 677 заменен тимидином (T). Показано, что у пациентов с генотипом T/T уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с генотипом C/C, что и определяет его ассоциации с АГ и ее факторами риска [28].

NO-синтаза 3-го типа участвует в синтезе NO эндотелием – важнейшего вазодилатора, антиагреганта, антимиотгена и антиоксиданта [29]. Это позволяет исследователям предполагать наличие связи полиморфизма гена NO-синтазы 3-го типа (*e-NOS3*) с развитием АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние варианта 4a связано с нарушением экспрессии гена *e-NOS3*, что приводит к уменьшению выработки NO. Для генотипа 4a/4a описаны ассоциации с АГ, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена [30].

Стоит отметить, что в настоящее время ни для одного мультифакториального заболевания не удалось выявить все гены, участвующие в формировании наследственной предрасположенности. Имеющаяся противоречивость данных об ассоциации различных генотипов генов-кандидатов с факторами риска ССЗ, по-видимому, обусловлена тем, что значительная часть исследований проводилась без учета национальной характеристики и географического региона проживания. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни целесообразно изучать роль генетической регуляции заболеваний сердечно-сосудистой системы и ее факторов риска, реализация

эффектов которых опосредована образом жизни и влиянием окружающей среды.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов развития АГ *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *e-NOS3* с ее факторами риска среди коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 1178 жителей указанных поселков [720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 человек – представители некоренной национальности (90% из них русские)]. Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 1,0$ лет у шорцев и $46,9 \pm 1,5$ лет у некоренных жителей ($p=0,595$); женщин – $48,5 \pm 0,7$ лет и $50,7 \pm 0,9$ лет ($p=0,054$), соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997) ожирение определяли при ИК $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более. Критериями абдоминального ожирения считали окружность талии (ОТ) >94 см у мужчин и >80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с российскими рекомендациями (2012). О наличии гиперхолестеринемии (ГХС) свидетельствовал уровень $\text{ОХС} > 5,0 \text{ ммоль/л}$, гипербетахолестеринемии уровень $\text{ХС-ЛПНП} > 3,0 \text{ ммоль/л}$. Сниженным считался уровень $\text{ХС ЛПВП} < 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин, $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин. Повышенным считался уровень $\text{ТГ} > 1,7$

ммоль/л. В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак $6,1 - 6,9 \text{ ммоль/л}$), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак $< 7,0 \text{ ммоль/л}$ и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$ и $< 11,1 \text{ ммоль/л}$), лиц с сахарным диабетом 2 типа (глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$ или через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$ или случайного определения $\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$).

У 565 человек сплошным методом забрана кровь из кубитальной вены утром натощак для выполнения генотипирования. Выделение ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (с.145A>G, Ser49Gly, rs1801252) *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *e-NOS3* (VNTR, 4a/4b) тестировали с помощью ПЦР по следующим методикам, описанным Snapir A. с соавт. (2003), Lima J.J. с соавт. (2007) и Salimi S. с соавт. (2006) [31-33].

Статистическая обработка проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах менее пяти использовался критерий Фишера. Относительный риск (OR - odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность генотипов генов-кандидатов развития АГ *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *e-NOS3* в когортах шорцев и представителей некоренного этноса представлена в табл. 1. В табл. 2 продемонстрированы данные о распространенности генотипов указанных генов среди здоровых и больных лиц с АГ. Нами проанализированы возможные ассоциации генотипов генов-кандидатов АГ *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *e-NOS3* с ее факторами риска.

Частота гомозиготного генотипа D/D гена *ACE* в группе коренного этноса среди обследованных с ГХС оказалась выше (13,3%), чем среди лиц без данного нарушения липидного обмена (5,8%, $p=0,018$). Проведенный статистический анализ в когорте шорцев показал, что аллель D гена *ACE* ассоциировался с от-

Table 1. Prevalence of genotypes of candidate genes for hypertension (*ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR, e-NOS3*) in two ethnic groups

Таблица 1. Распространенность генотипов генов-кандидатов АГ (*ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR, e-NOS3*) в двух этнических группах

Генотипы	Некоренные жители		Коренные жители		p
	n	%	n	%	
Ген ACE	168	100	397	100	
I/I	46	27,4	177	44,6	0,0001
I/D	87	51,8	180	45,3	0,161
D/D	35	20,8	40	10,1	0,0006
Ген ADRB1	161	100,0	397	100,0	
A/A	115	71,4	207	52,1	0,0001
A/G	42	26,1	153	38,5	0,005
G/G	4	2,5	37	9,5	0,005
Ген ADRA2B	162	100	396	100	
I/I	75	46,3	113	28,5	0,0001
I/D	62	38,3	189	47,7	0,042
D/D	25	15,4	94	23,8	0,030
Ген MTHFR	161	100	398	100	
C/C	96	59,6	304	76,4	0,0001
C/T	51	31,7	86	21,6	0,012
T/T	14	8,7	8	2,0	0,0002
Ген e-NOS3	164	100	398	100	
4b/4b	105	64,0	309	77,6	0,0009
4b/4a	49	29,9	84	21,1	0,026
4a/4a	10	6,1	5	1,3	0,001

Table 2. Prevalence of genotypes of candidate genes among healthy and hypertensive patients

Таблица 2. Распространенность генотипов генов-кандидатов среди здоровых и больных лиц с АГ

Генотипы	Некоренные жители			Коренные жители		
	Больные АГ	Здоровые	p	Больные АГ	Здоровые	p
Ген ACE, %						
I/I	25,6	29,3	0,592	41,9	46,5	0,362
I/D	59,3	43,9	0,049	43,7	46,5	0,579
D/D	15,1	26,8	0,062	14,4	7,0	0,015
Ген ADRB1, %						
A/A	74,0	69,0	0,485	58,3	47,6	0,034
A/G	24,7	27,4	0,696	34,5	41,5	0,159
G/G	1,3	3,6	0,355	7,2	10,9	0,201
Ген ADRA2B, %						
I/I	43,7	48,8	0,521	30,7	27,0	0,413
I/D	36,3	40,2	0,601	47,6	47,8	0,963
D/D	20,0	11,0	0,112	21,7	25,2	0,415
Ген MTHFR, %						
C/C	60,8	58,5	0,774	71,4	80,0	0,048
C/T	26,6	36,6	0,173	26,8	17,8	0,032
T/T	12,6	4,9	0,080	1,8	2,2	0,785
Ген e-NOS3, %						
4b/4b	63,4	64,6	0,871	76,0	78,8	0,517
4b/4a	26,8	32,9	0,394	22,2	20,4	0,662
4a/4a	9,8	2,5	0,050	1,8	0,8	0,411
АГ – артериальная гипертензия						

носителем риском развития ГХС [ОШ 11,20; 95%ДИ 2,62-47,70; $p=0,018$]. В группе некоренного этноса доля лиц с гомозиготным генотипом D/D гена *ADRA2B* среди обследованных с ГХС была выше (20,7%), чем среди лиц с нормальным уровнем ОХС (4,8%, $p=0,006$). Установлена ассоциация аллеля D гена *ADRA2B* с шансом развития ГХС. Риск выявить повышенный уровень ОХС в 5 раз выше среди носителей гомозиготного генотипа D/D (86,4%) по сравнению с носителями двух других генотипов [ОШ 5,11; 95%ДИ 1,44-18,13; $p=0,006$].

У коренных жителей среди обследованных лиц с гипербетакхолестеринемией преобладал генотип D/D в локусе rs4340 гена *ACE* по сравнению с лицами без нарушения липидного обмена: 15,3% против 3,7%, ($p=0,001$). Частота гетерозиготного генотипа I/D встречалась реже: 35,4% против 50,8% ($p=0,010$). Установлено, что гомозиготный генотип D/D гена *ACE* увеличивал [ОШ 4,65; 95%ДИ 1,71-12,67; $p=0,001$], а генотип I/D, наоборот, снижал [ОШ 0,53, 95%ДИ 0,33-0,86; $p=0,010$] отношение шансов развития повышенного уровня ХС-ЛНП. У некоренных жителей частота гомозиготного генотипа по аллелю D гена *ADRA2B* была выше среди лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП (22,6%), чем среди носителей с нормальным уровнем данного липидного параметра (5,1%, $p=0,021$), тогда как распространенность гетерозиготного генотипа I/D, наоборот, оказалась ниже – 28,3% против 48,7% ($p=0,045$). Таким образом, в когорте представителей некоренного этноса аллель D гена *ADRA2B* ассоциировался с относительным риском развития гипербетакхолестеринемии [ОШ 5,41; 95%ДИ 1,13-25,80; $p=0,021$].

В группе некоренного этноса частота гомозиготного генотипа D/D гена *ACE* среди лиц с гипоальфахолестеринемией оказалась выше (30,6%), чем среди обследованных без данного нарушения липидного обмена (11,8%, $p=0,024$). Отношение шансов выявить пониженный уровень ХС ЛПВП среди респондентов с гомозиготным генотипом D/D было выше в 3 раза по сравнению с обследованными с генотипами I/D и I/I [ОШ 3,26; 95%ДИ 1,13-9,44; $p=0,024$]. У некоренных жителей частота гомозиготного генотипа T/T гена *MTHFR* была больше среди обследованных с гипоальфахолестеринемией (22,2%) по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень ХС ЛПВП (1,8%, $p=0,002$), а распространенность генотипа C/C – ниже: 41,7% против 70,4% ($p=0,007$). Следовательно, аллель T гена *MTHFR* ассоциировался с риском развития гипоальфахолестеринемии [ОШ 15,14; 95%ДИ 1,80-127,26; $p=0,002$].

Независимо от национальной принадлежности распространенность гомозиготного генотипа D/D гена *ADRA2B* среди обследованных с гипертриглицериде-

мией была выше, чем среди лиц без данного нарушения липидного обмена: 30,9% против 21,2% ($p=0,058$) в группе шорцев; 20,5% против 8,6% ($p=0,035$) в группе некоренного этноса. Таким образом, в обеих этнических группах аллель D гена *ADRA2B* ассоциировался с риском развития гипертриглицеридемии. Отношение шансов выявить данное нарушение липидного обмена среди носителей генотипа D/D было выше в 2 раза в когорте шорцев (33,0%) [ОШ 1,65; 95%ДИ 1,01-2,79; $p=0,058$] и в 3 раза – в когорте некоренного этноса (68,2%) [ОШ 2,73; 95%ДИ 1,04-7,14; $p=0,035$] по сравнению с обследованными с генотипами I/I и I/D. У некоренных жителей частота гомозиготного генотипа C/C гена *MTHFR* оказалась выше среди обследованных с гипертриглицеридемией (66,7%) по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень ТГ (50,6%, $p=0,045$), тогда как, доля гетерозиготного генотипа C/T – ниже: 23,6% против 40,7% ($p=0,024$). Следовательно, в когорте некоренного этноса аллель T гена *MTHFR* ассоциировался с отношением шанса развития гипертриглицеридемии [ОШ 1,95; 95%ДИ 1,01-3,76; $p=0,045$].

В группе коренного этноса частота гомозиготного генотипа D/D гена *ACE* среди лиц с ожирением оказалась выше (18,2%), чем среди обследованных без него (8,8%, $p=0,031$), тогда как распространенность генотипа I/I, напротив, ниже – 30,9% и 46,8% ($p=0,028$). В когорте шорцев доля лиц с гомозиготным генотипом D/D гена *ADRA2B* среди обследованных с ожирением оказалась выше (38,9%) по сравнению с лицами без него (21,4%, $p=0,005$). Только у шорцев выявлялась взаимосвязь между ожирением и полиморфизмами генов *ACE* и *ADRA2B* [ОШ 2,31; 95%ДИ 1,05-5,04; $p=0,031$]. При обследовании когорты коренных жителей различных генотипов гена *ADRA2B* имело место увеличение шанса развития ожирения среди обследованных с гомозиготным генотипом D/D (22,3%) по сравнению с лицами с генотипами I/I и I/D [ОШ 2,34; 95%ДИ 1,28-4,29; $p=0,005$].

В когорте коренного этноса с абдоминальным ожирением ассоциировались гомозиготный генотип D/D гена *ACE* и гомозиготный генотип 4a/4a гена *e-NOS3*. Отношение шансов выявить данное метаболическое нарушение было выше в 2 раза среди респондентов с гомозиготным генотипом D/D по сравнению с обследованными с генотипами I/I и I/D [ОШ 1,83; 95%ДИ 1,01-3,56; $p=0,059$] в 9 раз среди лиц с генотипом 4a/4a по сравнению с пациентами с генотипами 4b/4b и 4b/4a [ОШ 8,57; 95%ДИ 1,05-77,52; $p=0,022$]. У представителей некоренной национальности среди респондентов с абдоминальным ожирением статистически значимо преобладал генотип C/C в локусе rs1801133 гена *MTHFR* по сравнению с лицами без него: 67,5% против 51,9% [ОШ 1,92; 95%ДИ

1,01-3,65; $p=0,043$]. Частота генотипа С/Т у обследованных с данным типом ожирения была ниже, чем в группе контроля – 22,5% против 40,7% [ОШ 0,42; 95%ДИ 0,21-0,83; $p=0,013$].

Только в когорте некоренного населения установлена взаимосвязь между углеводными нарушениями и полиморфизмами генов *ACE* и *ADRA2B*. Аллель I гена *ACE* и аллель D гена *ADRA2B* ассоциировались с относительным риском развития нарушений углеводного обмена. Отношение шансов выявить повышенный уровень глюкозы среди респондентов с гомозиготным генотипом I/I был выше в 3 раза по сравнению с обследованными с генотипами I/D и D/D [ОШ 2,64; 95%ДИ 1,27-5,51; $p=0,009$]. Риск развития данного метаболического нарушения оказался выше в 4 раза среди обследованных с гомозиготным генотипом D/D гена *ADRA2B* по сравнению с лицами, имеющими два других генотипа [ОШ 4,13; 95%ДИ 1,45-11,79; $p=0,005$].

Обсуждение

В результате проведенного обследования населения Горной Шории установлены следующие ассоциации полиморфизма гена *ACE* с метаболическими нарушениями: в когорте шорцев генотип D/D взаимосвязан с ГХС, гипербетакхолестеринемией и ожирением, в когорте некоренного населения генотип D/D – с гипоальфахолестеринемией, а генотип I/I – с нарушениями углеводного обмена. Ранее многочисленными исследованиями были выявлены ассоциативные связи с нарушениями углеводного, липидного и жирового обменов именно в отношении генотипа D/D данного гена. Обследование населения Японии показало, что распространенность дислипидемии, ожирения и сахарного диабета была выше среди лиц с мутантным генотипом [34]. Положительная ассоциативная связь между ожирением, нарушением углеводного обмена и полиморфизмом гена *ACE* была установлена при обследовании населения Индии [35]. Сходные результаты были получены в работе V. Shunmugam и соавт. (2016 г.) при обследовании коренного населения Малайзии: риск развития абдоминального ожирения оказался выше у носителей генотипа D/D, генотип I/I рассматривался как протективный [36]. У африканцев риск развития избыточной массы тела и ожирения также был связан с D аллелем [37]. Однако существуют немногочисленные исследования, демонстрирующие в качестве маркера метаболических нарушений генотип I/I. Так, при обследовании мексиканских женщин лица с данным генотипом в 3 раза чаще имели высокие уровни ХС ЛПНП и в 2 раза чаще – пониженные уровни ХС ЛПВП [38]. В работе M. Rascholszyk и соавт. (2013) аллель I также был установлен как предиктор ожирения и сахарно-

го диабета 2 типа в польской популяции [39]. Ряд эпидемиологических исследований вообще не выявил ассоциации полиморфизма гена *ACE* ни с ожирением, ни с нарушениями углеводного и липидного обменов [40, 41].

Также неоднозначны результаты изучения полиморфизма гена *ADRA2B*. При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории генотип D/D гена *ADRA2B* являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ГТГ и ожирению в когорте шорцев; к ГХС, гипербетакхолестеринемии, гипертриглицеридемии и нарушениям углеводного обмена – в когорте некоренного населения. В работе O. Ukkola и соавт. (2000) [42] была установлена ассоциация полиморфизма гена *ADRA2B* с уровнем ОХС и ХС ЛПНП плазмы крови. N. Paranas и соавт. (2007) определили, что носительство аллеля D гена *ADRA2B* может быть важным генетическим предиктором развития тяжелых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [43]. Обследование китайской популяции выявило у гомозигот по делеции ассоциации с ожирением, включая абдоминальное [44]. Вместе с тем в работе G.P. Sykiotis и соавт. (2003) связи между I/D полиморфизмом данного гена и риском развития метаболических нарушений установлено не было [45].

По данным литературы у носителей генотипа T/T гена *MTHFR* было отмечено повышение шанса развития различных нарушений липидного обмена [46, 47], высокого уровня глюкозы плазмы, большей массы тела и ОТ [48, 49]. В нашем исследовании установлены ассоциации полиморфизма гена *MTHFR* только в группе некоренного населения: мутантный генотип взаимосвязан с гипоальфахолестеринемией, а гомозиготный генотип C/C – с абдоминальным ожирением. Подобные результаты получены O. Kucukhuseyin и соавт. (2013): именно аллель C рассматривался в качестве маркера избыточной массы тела [50].

Работы по изучению ассоциаций полиморфизма гена *e-NOS3* с нарушениями углеводного, жирового и липидного обменов также противоречивы. В исследовании DC. Souza-Costa и соавт. (2011) генотип 4a/4a ассоциировался с ожирением у детей и подростков [51]. В китайской популяции была установлена зависимость полиморфизма указанного гена с нарушениями углеводного обмена [52]. В работе Z. Jia и соавт. (2013) аллель 4a оказался предиктором сахарного диабета 2 типа [53]. В Саудовской Аравии полиморфизм гена *e-NOS3* также ассоциировался с различными метаболическими нарушениями [54]. Кроме этого, имеются исследования, демонстрирующие отсутствие подобной связи [55, 56]. В популяции шорцев установлена взаимосвязь минорного генотипа с распределением жировой ткани по абдоминальному типу.

Заключение

Методически доказать причинно-следственную связь генов-кандидатов АГ и модифицированных факторов риска, ассоциированных с данным заболеванием, весьма сложно. В настоящем исследовании, как и в ряде зарубежных, были продемонстрированы ассоциации генов *ACE*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *e-NOS3* с нарушениями липидного, жирового и углеводного обменов. Определение полиморфизмов генов-кандидатов АГ и выявление ассоциаций с модифицированными факторами риска расширяет представление

о генетической составляющей сердечно-сосудистых заболеваний и создает предпосылки для разработки более совершенной и эффективной программы профилактики.

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

- Shalnova S.A., Conradi A.O., Karpov Y.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 Russian regions participating in the study, "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal. 2012;5(97):6-11. (In Russ.) (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский Кардиологический Журнал. 2012;5(97):6-11]
- Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Annu Rev Public Health. 2011;32:5-22.
- Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A., et al. The study of the vital status and non-fatal cardiovascular events in the prospective cohort study stage, "Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in different regions of the Russian Federation. Profilakticheskaya Medicina. 2014;6:26-31. (In Russ.) [Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А. и соавт. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭСЦЕ-РФ). Профилактическая Медицина. 2014;6:26-31]
- Nayak P., Panda S., Thatoi P.K., et al. Evaluation of lipid profile and apolipoproteins in essential hypertensive patients. J Clin Diagn Res. 2016;10(10):BC01-BC04.
- Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens. 2000;13(1 Pt 2):3S-10S.
- Evans A., Salomaa V., Kulathinal S., et al. MORGAM Project. MORGAM (an international pooling of cardiovascular cohorts). Int J Epidemiol. 2005;34(1):21-7.
- Halperin R.O., Sesso H.D., Ma J., et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. Hypertension. 2006;47(1):45-50.
- Davy K.P., Hall J.E. Obesity and hypertension: two epidemics or one? Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004;286:R803-R813.
- Zhernakova Y.V., Sharipov G.H., Chazova I.E. Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach. Sistemye Gipertenzii. 2015;1(12):52-7. (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения. Системные Гипертензии. 2015;1(12):52-7].
- Babin AG, Chechetkina EA, Koltunov IE. Psychosomatic aspects of obesity as a risk factor of metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010;7(9):71-8. Russian (Бабин А.Г., Чечеткина Е.А., Колтунов И.Е. Психосоматический аспект ожирения как фактор риска метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;7(9):71-8)
- Kupchinskaya E.G., Voloshina O.A., Lizogub I.V. Hypertension in patients with obesity. Zdorov'e Ukrainy. Meditsinskaya Gazeta. 2010;3:36-38. In Russian (Купчинская Е.Г., Волошина О.А., Лизогуб И.В. Артериальная гипертензия у пациентов с ожирением. Здоровье Украины. Медицинская Газета. 2010;3:36-38).
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;19:1817-22.
- Cornier M.A., Després J.P., Davis N., et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;124(18):1996-2019.
- Fernández-Rhodes L., Hodonsky C.J., Graff M., et al. Comparison of 2 models for gene-environment interactions: an example of simulated gene-medication interactions on systolic blood pressure in family-based data. BMC Proc. 2016;10(Suppl 7):371-7.
- Gorbulova V.N. Genetics and epigenetics syntropic diseases. Ekologicheskaya Genetika. 2010;4(8):39-43. (In Russ.) [Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний. Экологическая Генетика. 2010;4(8):39-43].
- Singh M., Singh A.K., Singh S., et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism increases the susceptibility to hypertension and additive diseases: a study on North Indian patients. Clin Exp Hypertens. 2016;38(3):305-11.
- You F.J., Shen D.M. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms and the risk of heart disease: an updated meta-analysis. Genet Mol Res. 2016;15(1):15017194.
- Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J., et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. BMJ Open. 2016;6(2):e010282.
- Pan Y.H., Wang M., Huang Y.M., et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Obesity in 1,574 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Dis Markers. 2016;2016:7420540.
- Kirstein S.L., Insel P.A. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. Pharmacol Rev. 2004;56:31-52.
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring). 2006;14(4):529-644.
- Iwamoto Y., Ohishi M., Yuan M., et al. β -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients. Hypertens Res 2011;34(5):573-77.
- Snipir A., Heinonen P., Tuomainen T.P., et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. J Am Coll Cardiol. 2001;37(6):1516-22.
- Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. Int J BiolSci. 2008;4(6):362-67.
- Heinonen P., Koulou M., Pesonen U., et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(7):2429-33.
- Ghogomu S.M., Ngolle N.E., Mouliom R.N., et al. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. Genet Mol Res. 2016;15(1):28.
- Nasserredine S., Kassogue Y., Korchi F., et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. BMC Res Notes. 2015;8(1):775.
- Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., et al. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. Br J Diabetes Vasc Dis. 2003;3(5):334-40.
- Napoli C., Paolillo G., Casamassimi A. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. J. Am. Coll. Cardiol. 2013;62(9):89-95.
- Seidlerova J., Filipovsky J., Mayer O.Jr., et al. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. Nitric Oxide. 2015;44:47-51.
- Snipir A., Scheinin M., Groop L.C., et al. The insertion/deletion variation in the α 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2003;2:15.
- Lima J.J., Feng H., Duckworth L., et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism. 2007;56(6):757-65.
- Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res. 2006;124(6):683-88.
- Kondo H., Ninomiya T., Hata J., et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. J Atheroscler Thromb. 2015;22(4):390-403.
- Mittal G., Gupta V., Haque S.F., Khan A.S. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. Chin Med J (Engl). 2011;124(1):45-48.
- Shunmugam V., Say Y.H. Evaluation of Association of ADRA2A rs553668 and ACE I/D Gene Polymorphisms with Obesity Traits in the Setapak Population, Malaysia. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(2):e22452.
- Mao S., Huang S. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(3):687-94.
- Vallejo M., Martínez-Palomino G., Ines-Real S., et al. Relationship between the angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion (I/D) polymorphism and cardiovascular risk factors in healthy young Mexican women. Genet Test Mol Biomarkers. 2009;13(2):237-242.
- Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J., et al. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. DNA Cell Biol. 2013;32(8):435-442.
- Alharbi K.K., Kashour T.S., Al-Hussaini W., et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and familial hypercholesterolemia in the Saudi population. Lipids Health Dis 2013;12:177.

41. Das M., Pal S., Ghosh A. Synergistic effects of ACE (I/D) and Apo E (Hha I) gene polymorphisms on obesity, fat mass, and blood glucose level among the adult Asian Indians: A population-based study from Calcutta, India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):101-4.
42. Ukkola O., Rankinen T., Weisnagel S.J. et al. Interactions among the alpha2, beta2, and beta3 adrenergic receptor genes and obesity related phenotypes in the Quebec family study. *Metabolism.* 2000;49:1063-70.
43. Papanas N., Papatheodorou K., Papazoglou D., et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(5):327-30. 44. Zhang H., Li X., Huang J., et al. This L Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population. *J Hypertens.* 2005;23(12):2201-7.
45. Sykiotis G.P., Polyzogopoulou E., Georgopoulos N.A., et al. The alpha2B adrenergic receptor deletion/insertion polymorphism in morbid obesity. *Clin Auton Res.* 2003;13(3):203-7.
46. Wang Y., Xu X., Huo Y., et al. Predicting hyperhomocysteinemia by Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T polymorphism in Chinese patients with hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(7):661-6.
47. Huang L., Song X.M., Zhu W.L., et al. Plasma homocysteine and gene polymorphisms associated with the risk of hyperlipidemia in northern Chinese subjects. *Biomed Environ Sci.* 2008;21(6):514-20.
48. Yang B., Fan S., Zhi X., et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):21687-702.
49. Fan S., Yang B., Zhi X., et al. Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Environmental Factors on Hypertension Susceptibility. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(6):E601.
50. Kucukhuseyin O., Kurnaz O., Akadam-Teker A.B., et al. The association of MTHFR C677T gene variants and lipid profiles or body mass index in patients with diabetic and nondiabetic coronary heart disease. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(6):427-34.
51. Souza-Costa D.C., Belo V.A., Silva P.S., et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes (London).* 2011;35(3):387-392.
52. Li J.Y., Tao F., Wu X.X., et al. Polymorphic variations in manganese superoxide dismutase (MnSOD) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genes contribute to the development of type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):12993-13002.
53. Jia Z., Zhang X., Kang S., et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr J.* 2013;60(7):893-901.
54. Alkharfy K.M., Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., et al. Variants of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with components of metabolic syndrome in an Arab population. *Endocr J.* 2012;59(3):253-63.
55. Hoffmann I.S., Tavares-Mordwinkin R., Castejon A.M., et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens.* 2005;19(3):233-40.
56. Miranda J.A., Belo V.A., Souza-Costa D.C., et al. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. *Mol Cell Biochem.* 2013;372(1-2):155-60.

About the Authors:

Tatyana A. Mulerova - MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Galina V. Artamonova - MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research Work, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Michael I. Voevoda - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Therapy and Preventive Medicine

Olga V. Gruzdeva - MD, PhD, Head of Laboratory of Homeostasis Research, Department of Cardiovascular Diseases Diagnostic, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Michael Y. Ogarkov - MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Olga L. Barbarash - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об авторах:

Мулерова Татьяна Александровна – к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент кафедры кардиологии НГИУВ-филиал РМАНПО

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

Воевода Михаил Иванович – д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины

Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Огарков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; зав. кафедрой кардиологии НГИУВ-филиал РМАНПО

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Ангиосаркома сердца – случай из практики

Нина Юрьевна Карпова¹, Михаил Акрамович Рашид^{2*},
Татьяна Вячеславовна Казакова¹, Наталья Семеновна Чипигина¹,
Ангелина Васильевна Аксенова¹, Руслан Владимирович Ершов²,
Жанна Игоревна Банова², Евгений Матвеевич Левин³,
Андрей Алексеевич Бышов⁴, Басана Васильевна Уваровская⁵

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

² Онкологический клинический диспансер № 1
Россия, 105005, Москва, Бауманская ул., 17/1 корп. 3

³ Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н. А. Алексеева
Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2, строение 1Е

⁴ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной
и спортивной медицины. Россия, 105120, Москва, ул. Земляной вал, 53

⁵ Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных
Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, 7

Первичная ангиосаркома сердца, составляющая 33% первичных злокачественных опухолей сердца у взрослых, относится к редким заболеваниям с трудным диагнозом. В статье описан случай первичной ангиосаркомы правого предсердия, диагностированной посмертно у больной 45 лет. Заболевание дебютировало у ранее здоровой женщины 45 лет за 2 мес до смерти. Наблюдались эпизоды внезапного снижения артериального давления с болями в грудной клетке и кратковременной потерей сознания, а также умеренные проявления сердечной недостаточности (гидроторакс, небольшой асцит, гидроперикард; гепатомегалия, пастозность голени). Смерть больной наступила внезапно, при патологоанатомическом исследовании выявлена ангиосаркома правого предсердия с инвазивным ростом, сопровождавшаяся стенозом устья нижней полой вены. Ангиосаркома сердца должна включаться в дифференциальный диагноз при перикардальном выпоте неуточненного генеза, синдромах полых вен, необъяснимой правожелудочковой недостаточности, обмороках с падением артериального давления, особенно, у больных среднего возраста.

Ключевые слова: опухоли сердца, ангиосаркома сердца, экссудативный перикардит, обструкция нижней полой вены, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Чипигина Н.С., Аксенова А.В., Ершов Р.В., Банова Ж.И., Левин Е.М., Бышов А.А., Уваровская Б.В. Ангиосаркома сердца – случай из практики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):339-345. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-339-345>

Angiosarcoma of the Heart – Clinical Case

Nina Yu. Karpova¹, Mihail A. Rashid², Tatyana V. Kazakova¹, Natalia S. Chipigina¹, Angelina V. Aksenova¹, Ruslan V. Ershov², Zhanna I. Banova², Eugenii M. Levin³, Andrey A. Byshov⁴, Basana V. Uvarovskaya⁵

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

²Oncological Clinical Dispensary №1. Baumanskaya ul. 17/1-3, Moscow, 105005 Russia

³Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N.A. Alexeev. Zagorodnoe shosse 2-1E, Moscow, 117152 Russia

⁴Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. Zemlyanoy val ul. 53, Moscow, 105120 Russia

⁵City Clinical Hospital named after Brothers Bakhrushins. Stromynka ul. 7, Moscow, 107014 Russia

Primary angiosarcoma of the heart, constituting 33% of primary heart malignancies in adults, refers to rare diseases with a difficult diagnosis. The article describes the case of primary angiosarcoma of the right atrium, diagnosed posthumously in a patient of 45 years old. The disease debuted in a previously healthy woman 45 years, 2 months before her death. There were episodes of sudden decrease in blood pressure with pain in the chest and short-term loss of consciousness, as well as moderate manifestations of heart failure (hydrothorax, small ascites, hydropericardium, hepatomegaly, leg shunting). The patient died suddenly, a pathologic study revealed an angiosarcoma of the right atrium with invasive growth, accompanied by inferior vena cava stenosis. Angiosarcoma of the heart should be included in a differential diagnosis of patient with pericardial effusion of unspecified genesis, syndromes of vena cava obstruction, unexplained right ventricular failure, syncope with a fall in blood pressure, especially in middle-aged patients.

Keywords: heart tumors, angiosarcoma of the heart, exudative pericarditis, inferior vena cava obstruction, heart failure.

For citation: Karpova N.Y., Rashid M.A., Kazakova T.V., Chipigina N.S., Aksenova A.V., Ershov R.V., Banova Z.I., Levin E.M., Byshov A.A., Uvarovskaya B.V. Angiosarcoma of the Heart – Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):339-345. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-339-345

Received / Поступила: 12.04.2017

Accepted / Принята в печать: 18.04.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): miran68@mail.ru

Введение

Опухоли сердца, первичные и вторичные (метастатические), встречаются довольно редко. Кумулятивная частота их выявления составляет 0,002% при патоморфологических исследованиях, и 0,15% – по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) [1, 2]. Опухоли сердца подразделяются на доброкачественные, злокачественные, и промежуточные неопределенного клинического течения; выделены отдельные рубрики для герминативных опухолей (из первичных зародышевых листков) и опухолей перикарда (табл. 1) [3-5].

Table 1. Classification of heart tumors [adapted from 5]
Таблица 1. Классификация опухолей сердца
[адаптировано из 5]

Классы	Представители
Доброкачественные врожденные опухоли	Рабдомиома, фиброма
Доброкачественные приобретенные опухоли	Миксома, папиллярная фиброэластома, гемангиома, липоматозная гипертрофия, липомы, воспалительные миофибробластические опухоли
Опухоли из герминальных клеток	Тератома, опухоль из желточного мешка
Злокачественные опухоли	Ангиосаркома, миксофибросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, лимфома

Подавляющее число (75%) первичных опухолей сердца являются доброкачественными, в том числе, миксомы (50% от всех первичных доброкачественных опухолей сердца), фиброэластомы, фибромы, рабдомиомы, гемангиомы и липомы [6]. Первичные злокачественные опухоли сердца возникают реже, но характеризуются высокой летальностью. Они подразделяются на саркомы, лимфомы сердца и мезотелиомы перикарда [7]. Наиболее широко представлены саркомы: ангиосаркомы, которые преобладают у взрослых, а также рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы и другие более редкие типы сарком (табл. 2) [5, 7, 8]. Вторичные

(или метастатические) опухоли сердца наблюдаются в 40 раз чаще, чем первичные [9]. Вероятность обнаружения метастатического поражения сердца у пациентов с установленным диагнозом онкологического заболевания колеблется от 2,3% до 18,3% [10, 11]. Самой распространенной метастатической опухолью сердца является бронхогенная аденокарцинома, за которой следуют лимфомы, меланомы, лейкозы, карциномы молочных желез, пищевода и почек. Излюбленной локализацией метастатических опухолей сердца является перикард с последующим развитием выпота, иногда наблюдается инвазивное поражение миокарда.

Первичная ангиосаркома сердца чаще встречается у мужчин, большинство случаев регистрируется на 4 декаде жизни [12]. Новообразование обычно представлено беспорядочным сплетением сосудистых полостей разных размеров с анаплазией эпителиальных клеток, выраженными участками некрозов и кровоизлияний, и локализуется, преимущественно, в правом предсердии [13, 14]. Для опухоли характерна выраженная инвазивная активность с прорастанием в соседние структуры, перикард, нижнюю полую вену, трикуспидальный клапан, правую коронарную артерию и правый желудочек. Возможно метастатическое распространение опухоли в легкие, печень, костный мозг, головной мозг [14, 15].

Первичные ангиосаркомы сердца клинически проявляются, как правило, только на поздней стадии; симптомы зависят от локализации и размера опухоли [12]. Опухоли с ограниченным ростом в миокарде обычно бессимптомны, или могут вызывать нарушения ритма. При росте опухоли в просвет правого предсердия (ПП) и распространении в правый желудочек (ПЖ), возникающая обструкция ПП, ПЖ, трикуспидального клапана и клапана легочной артерии проявляется симптомами правожелудочковой недостаточности (отеки нижних конечностей, асцит, увеличение печени, набухание шейных вен). В случае преходящей обструкции устьев полых вен подвижной опухолью появляются обмороки и эпизоды внезапного резкого падения артериального давления (АД), связанные с переменной положением тела. Стойкая обструкция

Table 2. Classification of malignant tumors of the heart [adapted from 5]
Таблица 2. Классификация злокачественных опухолей сердца [адаптировано из 5]

Гистологический тип	Возраст		Локализация в сердце		Множественность
	Дети	Взрослые	Слой	Локализация	
Ангиосаркома	+/-	++	Все слои	ПП, перикард	Случайно
Миксофибросаркома	+/-	++	Эндокард	ЛП, другие места	Редко
Рабдомиосаркома	++	+	Миокард	Желудочки	Нет
Лейомиосаркома	+/-	++	Эндокард	ЛП	Нет
Лимфома	+/-	++	Миокард	ПП, другие	Случайно
ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие					

устья верхней полой вены при прорастании опухоли может сопровождаться отеком лица и верхних конечностей. Прорастание в перикард приводит к перикардиальному выпоту, чаще – геморрагическому [16]. По данным литературы в 86% случаев ангиосаркома сердца дебютирует перикардиальным выпотом или правожелудочковой сердечной недостаточностью из-за обструкции полых вен или путей притока крови в ПЖ [17]. Кроме того, возможны боли в сердце, одышка, субфебрильная температура, потливость, потеря массы тела. Перечисленные симптомы позволяют заподозрить объемное образование правых отделов сердца. Но поскольку в течение заболевания они появляются поздно, а также из-за редкости ангиосаркомы, эти проявления обычно вначале ошибочно расцениваются как симптомы более распространенных сердечно-сосудистых или экстракардиальных заболеваний [18, 19]. Поэтому первичные ангиосаркомы обычно пропускаются при первых обращениях к врачу и диагностируются поздно [12], нередко, как в наблюдавшемся нами случае, только посмертно.

Описание случая

Пациентка Н. 45 лет была доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «гипотония неясного генеза». Пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, головокружение, тошноту.

Из анамнеза известно, что с целью коррекции массы тела в последние месяцы посещала фитнес, принимала пищевые добавки (состав неизвестен), фуросемид без назначения врача. Хронические заболевания или постоянный прием других лекарственных препаратов отрицает. Умеренно употребляет алкоголь, не курит. Наследственность и аллергологический анамнез не отягощены.

За 2 мес до настоящей госпитализации среди полного благополучия у больной впервые возник приступ резких интенсивных болей в межлопаточном пространстве, сопровождавшийся одышкой, выраженной слабостью с последующей кратковременной потерей сознания без судорожного компонента и снижением АД. Бригадой скорой медицинской помощи с подозрением на перфорацию острой язвы желудка была доставлена в стационар, где после эзофагогастродуоденоскопии было исключено язвенно-опухолевое поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациентка была госпитализирована с подозрением на расслаивающую аневризму грудного отдела аорты. Больная сообщила, что боли в грудной клетке быстро прошли, самочувствие улучшилось, АД нормализовалось. Согласно результатам обследования, представленным в выписном эпикризе, на рентгенограмме органов грудной клетки имелось выраженное венозное полнокровие, гиповентиляция в

базальных отделах легких с обеих сторон, небольшое количество жидкости в плевральной полости слева, тень сердца расширена в поперечнике в обе стороны. При электрокардиографии (ЭКГ) патологических изменений не выявлено. При трансторакальной ЭхоКГ выявлен умеренный перикардиальный выпот, митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени, показатели глобальной систолической и диастолической функции сердца были нормальными. Данных, говорящих о расслоении восходящего отдела аорты и дуги аорты, не получено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены признаки свободной жидкости в брюшной и плевральных полостях. При повторном УЗИ через 7 дней отмечались умеренные диффузные изменения печени, минимальный 2-х сторонний гидроторакс и гидроперикард. При компьютерной томографии (КТ) грудной аорты и забрюшинного пространства согласно представленному заключению «достоверных признаков расслоения грудной аорты нет. Признаки гемоперикарда (объемом 87,0 см³), с геморрагическим пропитыванием клетчатки восходящего отдела аорты(?), двухстороннего гидроторакса объемом справа – 450,0 см³, слева – 180,0 см³ с компримированием прилежащих ниже базальных сегментов обоих легких. Свободная жидкость в поддиафрагмальных пространствах с двух сторон, в правом и левом подпеченочных пространствах с распространением в ложе желчного пузыря и правое параколитическое пространство, полости малого таза (общим объемом 330,0 см³). Увеличение размеров печени». При скintiграфии печени выявлено умеренное увеличение печени с диффузными изменениями паренхимы, признаков портальной гипертензии не описано. Проведено дренирование правой плевральной полости, удалено 700,0 мл серозно-геморрагической жидкости, при цитологическом исследовании которой определялись эритроциты, единичные макрофаги, плоский эпителий; роста микроорганизмов при посеве не получено. Пациентке проводились инфузионная корригирующая терапия, противоязвенная терапия, антибактериальная терапия, симптоматическая терапия (точные данные о назначенных препаратах отсутствуют). Через 20 дней пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара с диагнозом: «Лекарственная болезнь. Токсическая гепато- и нефропатия. Токсическая энцефалопатия. Токсическая дистрофия миокарда. Реактивный двухсторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард».

После выписки больная вышла на работу, в течение полутора мес каких-либо жалоб не было. Состояние ухудшилось внезапно: в ресторане через час после употребления вина и морепродуктов появились выраженное головокружение, слабость, общее недомога-

ние, затем тошнота, многократная рвота без патологических примесей, стала нарастать слабость, был эпизод кратковременной потери сознания. Вызванной бригадой скорой медицинской помощи зафиксировано снижение АД до 60/40 мм рт.ст., проводилась внутривенная инфузия кристаллоидов в общем объеме 600 мл, вазопрессорная поддержка дофамином, мезатаном, преднизолоном в дозе 180 мг с положительным эффектом. Доставлена в стационар с АД 90/60 мм рт.ст. (что соответствовало привычным цифрам АД пациентки).

При осмотре в приемном отделении общее состояние больной средней тяжести. Сознание ясное, активна. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, нормальной влажности и температуры, высыпаний нет, цианоза нет. Пастозность голеней. Частота дыхательных движений 16/мин. Перкуторно над легочными полями определялся ясный легочный звук. Дыхание при аускультации везикулярное, ослабленное над нижними отделами справа, хрипы не выслушивались. Левая граница относительной тупости сердца смещена влево на 1,5 см. Ритм сердца правильный, тоны приглушены, патологические шумы и шум трения перикарда не выслушивались. Пульс 80 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 100/70 мм рт.ст. Периферические вены внешне не изменены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена, размеры по Курлову 13-9-7 см, выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см. Селезенка не пальпируется. В приемном отделении пациентка осмотрена дежурным хирургом, гинекологом и реаниматологом, которые не выявили острой хирургической и гинекологической патологии и витальных нарушений. В клиническом анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 120 г/л, СОЭ – 4 мм/час. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение уровня трансаминаз (АЛТ 142 ЕД/л, АСТ 90 ЕД/л) и умеренная гипергликемия (7,53 ммоль/л). Другие показатели были не изменены. При УЗИ органов брюшной полости отмечено умеренное увеличение размеров печени, структура ее неоднородная, эхогенность повышена. Желчный пузырь не увеличен, внутрипеченочные протоки не расширены. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные четкие, эхогенность умеренно повышена, структура неоднородная. Селезенка не увеличена, свободная жидкость в брюшной полости в небольшом количестве. Рентгенологически в легких очаговых и инфильтративных теней нет, тень сердца расширена в поперечнике. На ЭКГ – синусовый ритм, очагового поражения миокарда, признаков перегрузки отделов сердца нет. Пациентка госпитализирована в терапевтическое отделение с предварительным диагнозом «токсический гепатит».

Через 10 ч от момента госпитализации состояние больной внезапно ухудшилось: вновь появилась выраженная слабость, головокружение, беспокойство и ощущение страха смерти. При осмотре – цианоз лица, гипергидроз, частота дыхания 22/мин, частота сердечных сокращений 102 в мин, АД 80/50 мм рт.ст. Динамики данных при аускультации легких, сердца и пальпации живота не было отмечено. Больная экстренно переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где через 5 мин при переключении с каталки со сменой положения внезапно потеряла сознание, появился резкий цианоз лица, шеи, верхней половины грудной клетки, пульс на лучевых артериях и АД не определялись, прекратилось дыхание. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными. Констатирована биологическая смерть больной. Клинический посмертный диагноз: «Токсическая кардиомиопатия. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность 2б. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Реанимационные мероприятия».

Результаты патологоанатомического вскрытия

Плевральные полости свободны от жидкости, полнокровие в задне-нижних отделах легких. В перикарде следы прозрачной желтоватой жидкости, листки перикарда гладкие (рис. 1). Перикард правого предсердия истончен, в просвете около сердечной сумки пленчатые мелкие сгустки крови.

Масса сердца 290 г, в его полостях обнаруживаются мелкие пленчатые красные сгустки крови. Правое предсердие увеличено в объеме, представлено бурыми сгустками, после удаления сгустков крови и пристеночных тромбов – в просвете, начиная от ушка и распространяясь до верхней полой вены, визуализируется опухоль, стенозирующая устье нижней полой вены (рис. 2). На разрезе это – образование бурого цвета с мелкими полостями.

Створки клапанов сердца гладкие, хорды желудочков нитевидные. Миокард дряблый, вида «вареного мяса». Толщина миокарда левого желудочка 1,2 см, правого желудочка – 0,3 см. Интима коронарных артерий сердца, интима аорты на всем протяжении гладкая, блестящая. В брюшной полости 1,5 л прозрачной желтоватой жидкости, серозные покровы брюшной полости гладкие. Печень 3000 г, поверхность ее гладкая, на разрезе ткань полнокровная с мускатным рисунком.

При гистологическом исследовании тканей правого предсердия – ангиосаркома с инвазивным ростом (рис. 3).

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: ангиосаркома правого предсердия со стенозом нижней полой вены (T4N0M0). Осложнения: синдром нижней полой вены, мускатная печень, асцит, жировая дистрофия миокарда, отек головного мозга.

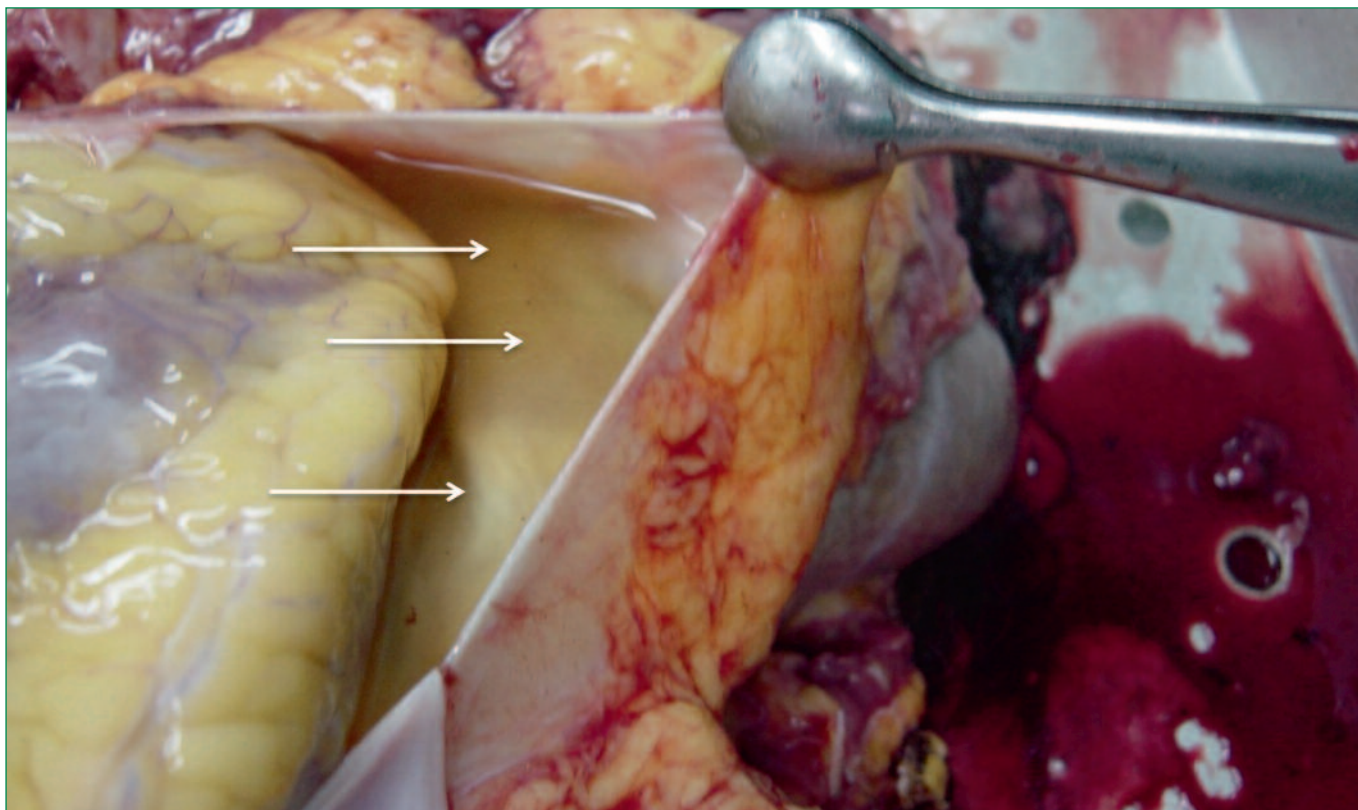


Figure 1. Hydropericardium (the arrows indicates fluid in the pericardial cavity)

Рисунок 1. Слабо выраженный гидроперикард (стрелками указана жидкость в полости перикарда)

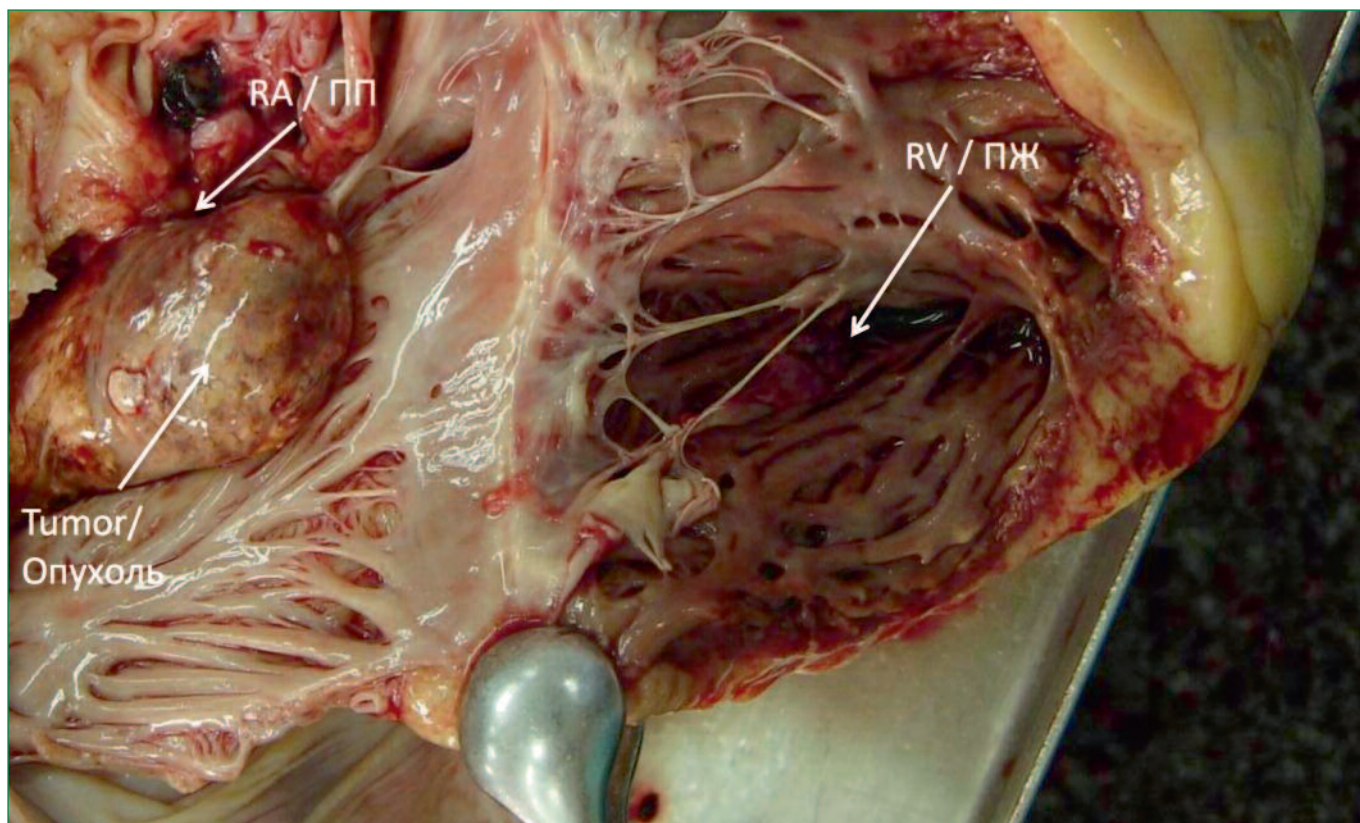


Figure 2. Tumor in the lumen of the right atrium

Рисунок 2. Опухоль в просвете правого предсердия

RA - right atrium, RV - right ventricle

ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек

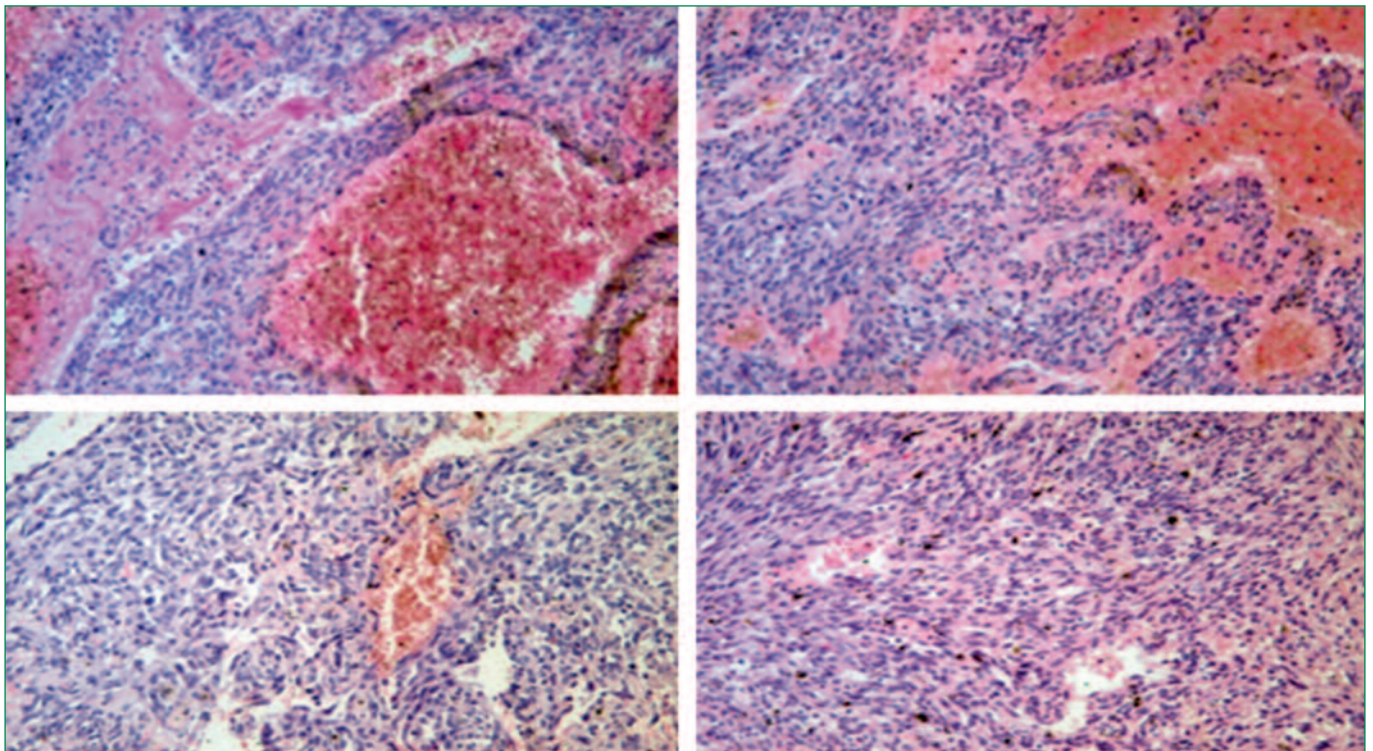


Figure 3. Angiosarcoma of the heart (histological picture of the right atrial tumor in patient N., 45 years old)
Рисунок 3. Ангиосаркома сердца (гистологическая картина опухоли правого предсердия у больной Н., 45 лет)

Обсуждение

Клинические проявления первичных опухолей сердца разнообразны и неспецифичны. Большинство опухолей являются случайной находкой патоморфологического исследования. Описанный случай демонстрирует типичные трудности диагностики первичной ангиосаркомы, описанные в литературе [16-18]. Внезапные эпизоды падения АД у больной в дебюте заболевания и при последнем ухудшении ретроспективно можно объяснить преходящей обструкцией устьев полых вен подвижной опухолью в ПП. Выявленные при первой госпитализации гидроперикард, гидроторакс, асцит, а также наблюдавшиеся пастозность голеней, гепатомегалия и повышенный уровень трансаминаз с учетом результатов вскрытия могут быть объяснены затруднением притока крови в ПП при его частичной обструкции крупной опухолью. Внезапная смерть больной при смене положения, вероятнее всего, связана с обструкцией путей притока крови в ПЖ. Однако все эти симптомы из-за редкости первичных опухолей сердца ошибочно связывались с другими заболеваниями.

С учетом низкой специфичности клинической картины опухолей сердца для верификации диагноза требуется проведение ряда обязательных и дополнительных методов исследования, диагностическая ценность которых различна [3, 15].

• ЭКГ сама по себе не имеет значения для диагностики опухолей. Однако появление нарушений ритма

и изменение амплитуды зубцов на повторных ЭКГ может быть связано с ростом опухоли в миокарде.

• Рентгенография грудной клетки может помочь в диагностике опухолей, распространяющихся за пределы эпикарда. В этих случаях наблюдается кардиомегалия, расширение средостения, неровность контуров сердечной тени. Иногда видны участки обызвествления опухоли. При крупных внутриполостных опухолях правых или левых отделов сердца может быть видно обеднение или обогащение легочного сосудистого рисунка.

• ЭхоКГ позволяет визуализировать объемное образование в полостях сердца или перикардальный выпот, и чаще всего является первым «ключом» к диагностике опухолей сердца. При обнаружении при трансторакальной ЭхоКГ неясного образования показана чреспищеводная ЭхоКГ, ее чувствительность и специфичность выше, особенно при объемных образованиях в предсердиях. Чреспищеводная ЭхоКГ позволяет лучше рассмотреть границы образования, кисты, участки обызвествления, увидеть ножку опухоли. В то же время ЭхоКГ неспособна достоверно отличить опухоль от тромба. К сожалению, в представленном случае трансторакальная ЭхоКГ была недостаточно информативной, а чреспищеводная ЭхоКГ не проводилась.

• Компьютерная томография, особенно электронно-лучевая, часто используется в диагностике опухолей сердца. Она позволяет оценить размеры опухоли, распространенность поражения и состояние прилежащих к сердцу структур.

• Магнитно-резонансная томография – «золотой стандарт» в диагностике опухолей сердца – позволяет определить размеры, форму и характер поверхности опухоли, ее структуру, отличить опухоль от тромба.

Ангиосаркома (как и другие первичные опухоли сердца) часто скрывается под маской других, как кардиальных, так и экстракардиальных, заболеваний. Необходимо включать ангиосаркомы сердца в дифференциальный диагноз при перикардальном выпоте неуточненного генеза, синдромах полых вен и необъяснимой правожелудочковой недостаточности, а так-

же обмороках с падением АД, особенно у больных среднего возраста. Онкологическая настороженность, применение современных методов диагностики (в особенности, магнитно-резонансной томографии) имеет ключевое значение для улучшения диагностики первичных опухолей сердца.

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

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

References / Литература

1. Urba W., Longo D. Primary solid tumors of the heart. In: Kapoor A, editor. Cancer of the heart. New York, NY: Springer Verlag; 1986.
2. Lam K.Y., Dickens P., Chan A.C. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. Arch Pathol Lab Med. 1993;117:1027-31.
3. Isobe S., Murohara T. Cardiac tumors: Histopathological aspects and assessments with cardiac noninvasive imaging. J Cardiol Cases. 2015;12:37-8.
4. Castillo J.G., Silvey G., Boateng P. Characterization of surgical cardiac tumors. Bratisl Lek Listy. 2016;117(1):3-10.
5. Burke A., Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. J Thorac Oncol. 2015;11(4):441-52.
6. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. Am J Cardiol. 1996;77:107.
7. Shapiro L. Cardiac tumors: diagnosis and management. Heart. 2001;85:218-22.
8. Burke A., Virmani R. Tumor of the heart and great vessels. In: Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology; 1996.
9. Chiles C., Woodard P.K., Gutierrez F.R., Link K.M. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging. Radiographics. 2001;21:439-49.
10. Bussani R., De-Giorgio F., Abbate A., Silvestri F. Cardiac metastases. Clin J Pathol. 2007;67:27-34.
11. Abraham K.P., Reddy V., Gattuso P. Neoplasms metastatic to the heart: review of 3314 consecutive autopsies. Am J Cardiovasc Pathol. 1990;3:195-8.
12. Kodali D., Seetharaman K. Primary Cardiac Angiosarcoma. Sarcoma 2006;2006:39130.
13. Randhawa K. Magnetic resonance imaging of cardiac tumors: Part 2. Malignant tumors and tumor-like conditions. Curr Probl Diagn Radiol. 2011;40:169-79.
14. Janigan D.T., Husain A., Robinson N.A. Cardiac angiosarcomas. A review and a case report. Cancer. 1986;57:852-9.
15. Bocklage T., Leslie K., Yousef S., Colby T. Extracutaneous angiosarcomas metastatic to the lungs: clinical and pathologic features of twenty-one cases. Mod Pathol. 2001;14(12):1216-25.
16. Kontogiorgi M., Exarchos D., Charitos C., et al. Primary right atrium angiosarcoma mimicking pericarditis. World J Surg Oncol. 2007;5:120.
17. Strohl K.P. Angiosarcoma of the heart. A case study. Arch Intern Med. 1976;136:928-9.
18. Brandt R.R., Arnold R., Bohle R.M., et al. Cardiac angiosarcoma: Case report and review of the literature. Z Kardiol. 2005;94:824-8.
19. Kurian K.C., Weisshaar D., Parekh H., et al. Primary cardiac angiosarcoma: case report and review of the literature. Cardiovasc Pathol. 2006;15(2):110-2.

About the Authors:

Nina Yu. Karpova – MD, PhD, Professor, Nesterov Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Mihail A. Rashid – MD, PhD, Therapist, Oncological Clinical Dispensary №1

Tatyana V. Kazakova – MD, PhD, Associate Professor, Nesterov Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Natalia S. Chipigina – MD, PhD, Associate Professor, Nesterov Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Angelina V. Aksenova – MD, PhD, Professor, Nesterov Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Ruslan V. Ershov – MD, Resuscitator, Oncological Clinical Dispensary №1

Zhanna I. Banova – MD, Head of Department of Resuscitation, Oncological Clinical Dispensary №1

Eugenii M. Levin – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy, Psychiatric Clinical Hospital №1 named after N.A. Alexeev

Andrey A. Byshov – MD, Deputy Director for Clinical Expertise, Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine

Basana V. Uvarovskaya – MD, Head of Therapeutic Department of Day Hospital, City Clinical Hospital named after Brothers Bakhrushins

Сведения об авторах:

Карпова Нина Юрьевна – д.м.н. профессор, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рашид Михаил Акрамович – к.м.н., врач-терапевт, Онкологический клинический диспансер №1

Казакова Татьяна Вячеславовна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Чипигина Наталья Семеновна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Аксенова Ангелина Васильевна – д.м.н. профессор, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ершов Руслан Владимирович – врач-реаниматолог, Онкологический клинический диспансер №1

Банова Жанна Игоревна – зав. отделением реанимации, Онкологический клинический диспансер №1

Левин Евгений Матвеевич – к.м.н., зав. отделением патологической анатомии, Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева

Бышов Андрей Алексеевич – зам. директора по клинко-экспертной работе, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины

Уваровская Басана Васильевна – зав. терапевтическим отделением дневного стационара, Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН»

Сергей Анатольевич Бойцов¹, Михаил Михайлович Лукьянов^{1*},
Сергей Степанович Якушин², Сергей Юрьевич Марцевич¹,
Людмила Витальевна Стаховская³, Александр Николаевич Воробьев²,
Александр Васильевич Загребельный¹, Александр Николаевич Козминский²,
Ксения Анатольевна Мосейчук², Кристина Геннадьевна Переверзева²,
Екатерина Алексеевна Правкина², Екатерина Николаевна Белова¹,
Владислав Георгиевич Кляшторный¹, Егор Викторович Кудряшов¹,
Елена Юрьевна Окшина¹, Александр Дмитриевич Деев¹

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. Высоковольтная, 9

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

Цель. Оценить медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в рамках проспективных амбулаторных регистров.

Материал и методы. В амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД), а также в амбулаторный регистр первого обращения (ОНМК-ПО) в поликлинику после перенесенного мозгового инсульта на базе одной из поликлиник г. Рязани были включены в рамках пилотного этапа, соответственно, 200 и 115 пациентов. В ходе проспективного наблюдения оценены соответствие назначенной и реально принимаемой медикаментозной терапии клиническим рекомендациям, ее приверженность, а также приверженность пациентов лечению.

Результаты. На амбулаторном этапе, особенно в период до референсного ОНМК, большинство больных не получало адекватной терапии для снижения риска развития ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений. В регистре ОНМК-ПО, по сравнению с регистром ОНМК-ЛД (в нем дата развития ОНМК была в среднем на 4,8 года раньше), в постинсультном периоде значимо чаще ($p < 0,05$) назначались лекарственные препараты с доказанным благоприятным действием на прогноз (в т.ч. статины при ОНМК – 46,9% по сравнению с 11%; статины при ишемической болезни сердца (ИБС) – 43% и 10,3%; антиагреганты при ИБС без фибрилляции предсердий – 57,7% и 27%, антикоагулянты при фибрилляции предсердий – 17,6% и 2,3%). Через 3 года наблюдения в регистре ОНМК-ЛД и 2 года – в регистре ОНМК-ПО частота принимаемой терапии значимо не отличалась от частоты назначений на этапе включения в регистры, за исключением статинов (их принимали в 1,7 и 1,5 раз реже). Прогностически значимые назначения этапа включения выполнялись в отдаленном периоде наблюдения в 49% и 70% случаев (в среднем 58%), соответственно, однако частота впервые назначенной терапии составила 44% и 19% от общего числа назначений в данном периоде, соответственно. Согласно опроснику Мориски-Грина приверженными лечению были 17,7 и 51,7% пациентов, соответственно.

Заключение. Результаты пилотного этапа исследования РЕГИОН (амбулаторные регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО) показали, что качество назначенной медикаментозной терапии пациентов в поликлинике является недостаточным. Сравнение данных регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО позволяет сделать предварительный вывод о том, что за 5-летний период, разделяющий давность развития ОНМК в этих регистрах, качество лечения пациентов значительно улучшилось, хотя и в недостаточной степени. На этапе отдаленного проспективного наблюдения доля выполнения сделанных ранее прогностически значимых назначений составила в среднем лишь около 60%. В целом за время наблюдения, с учетом вновь сделанных назначений частота проведения должной медикаментозной терапии снизилась только по отношению к приему статинов. По данным опросника Мориски-Грина большинство пациентов было недостаточно привержено медикаментозному лечению.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, амбулаторный регистр, оценка соответствия медикаментозной терапии клиническим рекомендациям, проспективное наблюдение, приверженность лечению.

Для цитирования: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Стаховская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Окшина Е.Ю., Деев А.Д. Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН». *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):346-356. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-346-356>

Drug Treatment of Patients with the History of Acute Stroke: Data of the Pilot Phase of the Outpatient Registry «REGION»

Sergey A. Boytsov¹, Michail M. Loukianov^{1*}, Sergey S. Yakushin², Sergey Yu. Martsevich¹, Lyudmila V. Stakhovskaya³, Alexander N. Vorobyev², Alexander V. Zagrebelnyy¹, Alexander N. Kozminsky², Ksenia A. Moseichuk², Kristina G. Pereverzeva², Ekaterina A. Pravkina², Ekaterina N. Belova¹, Vladislav G. Klyashtorny¹, Egor V. Kudryashov¹, Elena Yu. Okshina¹, Alexander D. Deev¹

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

² I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Vysokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

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

Aim. To study the pharmacological treatment of patients with acute stroke (AS) within the prospective outpatient registries.

Material and methods. In the pilot phase of the study, conducting on the base of one of the out-patient clinic in Ryazan city, 200 and 115 patients were included into the outpatient registry of patients with AS history of any remoteness (AS-AR registry), and outpatient registry of the first apply (AS-FA registry) to the out-patient clinic after stroke, respectively. The correspondence of the prescribed and actually taken drug therapy to clinical recommendations, its continuity, and the adherence of patients to treatment were assessed during the prospective observation.

Results. Most patients did not receive adequate therapy to reduce the risk of AS and other cardiovascular complications in the outpatient stage, especially in the period prior to the reference AS. Drugs with a proven beneficial effect on the prognosis in the post-stroke period were prescribed significantly ($p < 0.05$) more frequently in the AS-FA registry compared to the AS-AR registry (date of stroke was an average of 4.8 years earlier), including: statins for AS – 46.9% vs 11%; statins for ischemic heart disease – 43% vs 10.3%, antiplatelet agents for ischemic heart disease without atrial fibrillation – 57.7% vs 27%, anticoagulants in atrial fibrillation – 17.6% vs 2.3%, respectively. After 3 years of observation in the AS-AR registry and after 2 years – in the AS-FA registry, the frequency of the therapy was not significantly different from the frequency of prescribing at the stage of inclusion in the registers, with the exception of statins (they were taken 1.7 and 1.5 times less frequently). Prognostically significant prescriptions of the inclusion phase were performed in the long-term follow-up period in 49% and 70% of patients (on average 58%), respectively; however, the frequency of first-time therapy was 44% and 19% of the total number of prescriptions in this period, respectively. Adherence to treatment, according to the Morisky-Green questionnaire, was revealed in 17.7 and 51.7% of patients, respectively.

Conclusion. The results of the pilot phase of the REGION study (AS-AR and AS-FA outpatient registries) showed that the quality of the prescribed drug therapy of patients in out-patient clinic is inadequate. A comparison of the data of AS-AR and AS-FA registries allows to make a preliminary conclusion that over the 5-year period separating the remoteness of AS development in these registries, the quality of patient treatment has significantly improved, although not enough. The proportion of previously performed prognostically significant prescriptions averaged only about 60% at the stage of the further prospective follow-up. In general, during the observation period, taking into account newly made prescriptions, the frequency of adequate drug therapy during the observation period decreased only for statins. Most patients were not sufficiently committed to pharmacological treatment according to the Morisky-Green questionnaire.

Keywords: acute cerebrovascular accident, cerebral stroke, transient ischemic attack, outpatient registry, assessment of compliance of drug therapy with clinical recommendations, prospective observation, adherence to treatment.

For citation: Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Stakhovskaya L.V., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V., Kozminsky A.N., Moseichuk K.A., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V., Okshina E.Y., Deev A.D. Drug Treatment of Patients with the History of Acute Stroke: Data of the Pilot Phase of the Outpatient Registry «REGION». *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):346-356. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-346-356

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

Received / Поступила: 08.06.2017

Accepted / Принята в печать: 13.06.2017

Мозговой инсульт (МИ), который, наряду с транзиторной ишемической атакой (ТИА) входит в понятие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), является второй по частоте причиной смертности от болезней системы кровообращения после инфаркта миокарда (ИМ) и основной причиной инвалидизации населения в мире [1]. Несмотря на совершенствование системы оказания медицинской помощи больным с ОНМК, заболеваемость и смертность от МИ в Российской Федерации остаются одними из самых высоких в мире, значительно превышая данные показатели в странах с наиболее развитыми экономикой и здравоохранением [2].

Эффективные меры первичной профилактики ОНМК позволяют предотвратить часть случаев этого грозного сердечно-сосудистого осложнения [3,4]. Вто-

ричная профилактика ОНМК, прежде всего, медикаментозная терапия с доказанным благоприятным действием на прогноз, способна существенно снизить как частоту повторного МИ, так и связанную с ним сердечно-сосудистую смертность [4-6]. Основные положения первичной и вторичной профилактики МИ сформулированы в ряде современных клинических рекомендаций [3-9].

Эффективность вторичной профилактики ОНМК у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), влияние проводимого лечения на прогноз в значительной степени определяются эффективностью мер по достижению целевого уровня артериального давления и показателей липидного профиля крови, качеством лечения таких наиболее распространенных и прогностически значимых ССЗ, как артериальная гипертензия

(АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП) [4-7, 10, 11].

Несмотря на то, что в ряде стран, в т.ч. в России, были организованы исследования по изучению проблемы МИ в медицинской практике [12-16], существует необходимость детального и комплексного изучения качества медикаментозной терапии данной категории больных на амбулаторном этапе, в т.ч. в динамике и с учетом наличия у них сочетанных сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний. Важной причиной этого является то, что реальная клиническая практика лишь в малой степени соответствует тому, что сформулировано в клинических рекомендациях [12-19].

Регистры ССЗ, в частности, регистры ОНМК представляют наиболее объективные данные о медицинской практике, ее особенностях в различных регионах или медицинских учреждениях. Однако имеющихся результатов отдельных регистров больных, перенесших ОНМК [15, 16, 19-24], недостаточно для оценки качества медикаментозного лечения, его динамики в ходе проспективного наблюдения данной категории больных в амбулаторно-поликлинической практике в Российской Федерации [25-27].

Таким образом, представляется весьма важным в рамках амбулаторного регистра больных, перенесших ОНМК, оценить качество их медикаментозного лечения в реальной медицинской практике.

Цель данной работы – оценить медикаментозное лечение больных, перенесших ОНМК и включенных в проспективные амбулаторные регистры, в рамках исследования РЕГИОН.

В данной публикации существенно дополнены представленные ранее первые результаты амбулаторных регистров в г. Рязани, являющихся составной частью этого исследования [28].

Материал и методы

Два амбулаторных регистра больных, перенесших ОНМК (МИ/ТИА), созданы на базе 3-х поликлиник г. Рязани. Эти регистры являются составной частью исследования РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения), проводящегося в г. Москве и в г. Рязани.

В регистр больных, перенесших ОНМК любого срока давности (регистр ОНМК-ЛД), запланировано включение около 500 (но не менее 450) пациентов, перенесших ОНМК любой давности до обращения в три поликлиники г. Рязани, соответственно в марте-мае 2012 г., сентябре-октябре 2012 г. и январе-феврале 2013 г.

В регистр больных, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО), будет включено около 500 (но не менее 450) па-

циентов, впервые обратившихся в три поликлиники г. Рязани в 2013-2015 гг. после перенесенного ОНМК.

Более подробное описание дизайна исследования было представлено нами в предшествующих публикациях [27, 28]. В данной публикации результатов пилотного этапа представлен анализ данных о назначенной и реально принимаемой терапии у всех пациентов, обратившихся в одну из поликлиник г. Рязани за период январь 2013 г. - июнь 2015 г. и включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО.

На этапе проспективного наблюдения оценка принимаемой медикаментозной терапии, приверженности лечению у пациентов, включенных в регистры, проводилась путем опроса выживших при телефонном контакте или визите в течение апреля-июля 2016 г. Информацию о принимаемой медикаментозной терапии удалось установить у 193 (96,5%) и 112 (97,4%) человек, в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, соответственно. Данные о медикаментозном лечении 7-ми (3,5%) и 3-х (2,6%) пациентов получить не удалось. В случае наличия у больных выраженных когнитивных нарушений контакт осуществлялся с их родственниками. Для оценки приверженности медикаментозному лечению использовался опросник Мориски-Грина [29].

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM®, США). При анализе результатов пилотного этапа использовались стандартные методы описательной статистики. Достоверность различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. При оценке статистической значимости различий частоты назначения лекарственных препаратов на этапах включения и проспективного наблюдения применяли тест Мак-Немара.

Результаты

Данные о назначенной и принимаемой медикаментозной терапии были оценены в рамках пилотного этапа исследования у 200 пациентов, включенных в регистр ОНМК-ЛД, а также у 115 человек, включенных в регистр ОНМК-ПО.

Средний возраст пациентов, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, составил $71,2 \pm 10,7$ и $71,4 \pm 11,1$ лет, число мужчин – 82 (41%) и 50 (43,5%). По возрастным и гендерным характеристикам, структуре сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний не было значимых различий между регистрами. Исключение составили более высокая частота хронических болезней почек и ТИА в анамнезе у пациентов регистра ОНМК-ЛД. Подробная характеристика больных, включенных в регистры на пилотном этапе, была опубликована нами ранее [28].

Table 1. The frequency of prognosis-modifying drug prescriptions for cardiovascular diseases before the development of reference acute stroke in patients included in the registries (%)

Таблица 1. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ до развития референсного ОНМК у больных, включенных в регистры (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	Регистр ОНМК-ПО (n=115)
ИАПФ/БРА при ХСН	29,6	57,1*
ИАПФ при ПИКС	25,7	39,1
β-АБ при ХСН	15,1	33,7*
β-АБ при ПИКС	20,0	39,1
Статины при ИБС	8,4	25,6*
Статины при ПИКС	11,4	26,1
Статины при ОНМК в анамнезе	8,8 (n=34) ^а	13,0 (n=23) ^а
Антикоагулянты при ФП	9,0	14,7
Антиагреганты при ИБС без ФП	22,5	42,2*
Антиагреганты при ПИКС без ФП	30,4	27,2
ИАПФ при ОНМК в анамнезе	41,1 (n=34) ^а	34,7 (n=23) ^а

*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

^ауказано число пациентов, у которых референсное ОНМК было повторным

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

Table 2. The frequency of prognosis-modifying drug prescriptions for cardiovascular diseases in the first 6 months of observation in out-patient clinic after a reference acute stroke (%)

Таблица 2. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ в первые 6 мес наблюдения в поликлинике после референсного ОНМК (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	Регистр ОНМК-ПО (n=115)
ИАПФ/БРА при ХСН	32,2	57,1*
ИАПФ при ПИКС	22,8	39,1
β-АБ при ХСН	19,0	37,6*
β-АБ при ПИКС	28,5	39,1
Статины при ИБС	10,3	43,0*
Статины при ПИКС	17,1	34,8
Статины ^а	11,0	46,9*
Антикоагулянты при ФП	2,3	17,6*
Антиагреганты при ИБС без ФП	27,0	57,7*
Антиагреганты при ПИКС без ФП	43,4	54,5
ИАПФ ^а	29,0	46,0*

*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

^ауказана частота назначения для всех пациентов с ОНМК, включенных в регистры

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

Средняя продолжительность периода наблюдения в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО (до контакта или смерти) составила 42,2±15,8 мес и 24,5±10,1 мес, что соответствует длительности 3,5 и 2,0 года. Важно отметить, что средняя продолжительность периода от развития ОНМК до референсного визита была 41 мес (16; 83) и 19 сут (13; 30), т.е. 3,4 и 0,05 года. Дата референсного ОНМК в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО различалась в среднем на 4,8 года, что дало возможность сравнительной оценки динамики качества

медикаментозного лечения больных с ОНМК за данный период.

Частота назначения основных групп лекарственных препаратов в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК у больных регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО была кратко представлена нами ранее [28]. По данным более детального анализа в табл. 1 и 2 указана частота соответствия показаниям, влияющих на прогноз медикаментозных назначений по поводу ССЗ до и в течение первых 6 мес

Table 3. Frequency of prognosis-modifying drug prescriptions for cardiovascular diseases in patients included in the acute stroke registry of any remoteness (n=200)

Таблица 3. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ у включенных в регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (n=200)

Группа ЛП и показания к их назначению ^а	Назначения на амбулаторном этапе за 6 мес после референсного ОНМК (%)	Назначения на амбулаторном этапе на дату визита включения (%)
ИАПФ/БРА при ХСН (n=152)	32,2	58,5*
ИАПФ при ПИКС (n=35)	22,8	37,1
β-АБ при ХСН (n=152)	19,0	32,9*
β-АБ при ПИКС (n=35)	28,5	34,2
Статины при ИБС (n=154)	10,3	427,2*
Статины при ПИКС (n=35)	17,1	22,8
Статины при ОНМК (n=200)	11,0	25,5*
Антикоагулянты при ФП (n=44)	2,3	13,6*
Антиагреганты при ИБС без ФП (n=111)	27,0	51,3*
Антиагреганты при ПИКС без ФП (n=23)	43,4	52,1
ИАПФ при ОНМК (n=200)	29,0	46,5*

* $p < 0,05$ по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

^ауказано общее число больных с данным показанием к назначению ЛП

Терапия на дату референсного визита указана по совокупности назначений на данном визите, а также последних назначений терапевта, кардиолога, невролога за предшествующие 12 мес

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

наблюдения после развития референсного ОНМК у больных обоих анализируемых регистров.

До развития референсного ОНМК у больных регистра ОНМК-ПО по сравнению с регистром ОНМК-ЛД значимо чаще назначались ИАПФ/БРА и бета-адреноблокаторы (β-АБ) при ХСН, статины при ИБС и антиагреганты при ИБС без ФП. На амбулаторном этапе в первые 6 мес после референсного ОНМК у больных регистра ОНМК-ПО значимо чаще были назначены ИАПФ/БРА при ХСН, β-АБ при ХСН, статины при ИБС, статины при ОНМК, антикоагулянты при ФП и антиагреганты при ИБС без ФП.

В регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО на этапе до референсного ОНМК в наибольшей степени соответствовала клиническим рекомендациям частота назначения ИАПФ/БРА при ХСН, в наименьшей – антикоагулянтов при ФП и статинов при ИБС. После референсного ОНМК также более благоприятной была ситуация с назначением ИАПФ/БРА при ХСН, а наименее благоприятной – с назначением антикоагулянтов при ФП.

У больных регистра ОНМК-ЛД в первые 6 мес наблюдения после ОНМК и на референсном визите (в среднем через 3,5 года после ОНМК) была сопоставлена в динамике частота назначения прогноз-модифицирующей терапии (табл. 3).

Частота назначения всех анализируемых вариантов прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии по поводу ССЗ была более высокой на дату референсного визита, по сравнению с первыми 6 мес на-

блюдения в постинсультном периоде (что отражает улучшение качества медикаментозного лечения за период между этими этапами). Наиболее выраженным было повышение частоты назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) при ФП (в 5,9 раза), статинов при ИБС (в 2,3 раза) и статинов при ОНМК (в 2,3 раза). В наименьшей степени изменилась частота назначения больным с ИМ в анамнезе: β-АБ (в 1,2 раза), антиагрегантов (в 1,2 раза) и статинов (в 1,3 раза).

У пациентов с ФП за период 1,4 года, разделяющий в сравниваемых регистрах средние значения даты референсного визита в поликлинику, структура назначения антитромботической терапии изменилась в положительную сторону, но совершенно недостаточно соответствовала клиническим рекомендациям (рис. 1). Частота назначения ОАК составила всего 9% и 15%. Преобладало назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты – 45% и 59% без сочетания с ОАК, а также 5% и 3% случаев в виде неоправданного назначения ее препаратов в комбинации с ОАК. В 41% и 23% случаев антитромботическая терапия не проводилась.

По данным, представленным в табл. 4, на этапе отдаленного наблюдения частота приема пациентами лекарственных препаратов (ЛП) проанализированных 11 групп существенно не отличалась в сопоставляемых регистрах, за исключением более частого назначения статинов больным регистра ОНМК-ПО ($p < 0,05$). Среднее число принимаемых ЛП у больных регистра ОНМК-ЛД составило 2,04, а в регистре ОНМК-ПО – 2,55, т.е. в 1,25 раза больше.

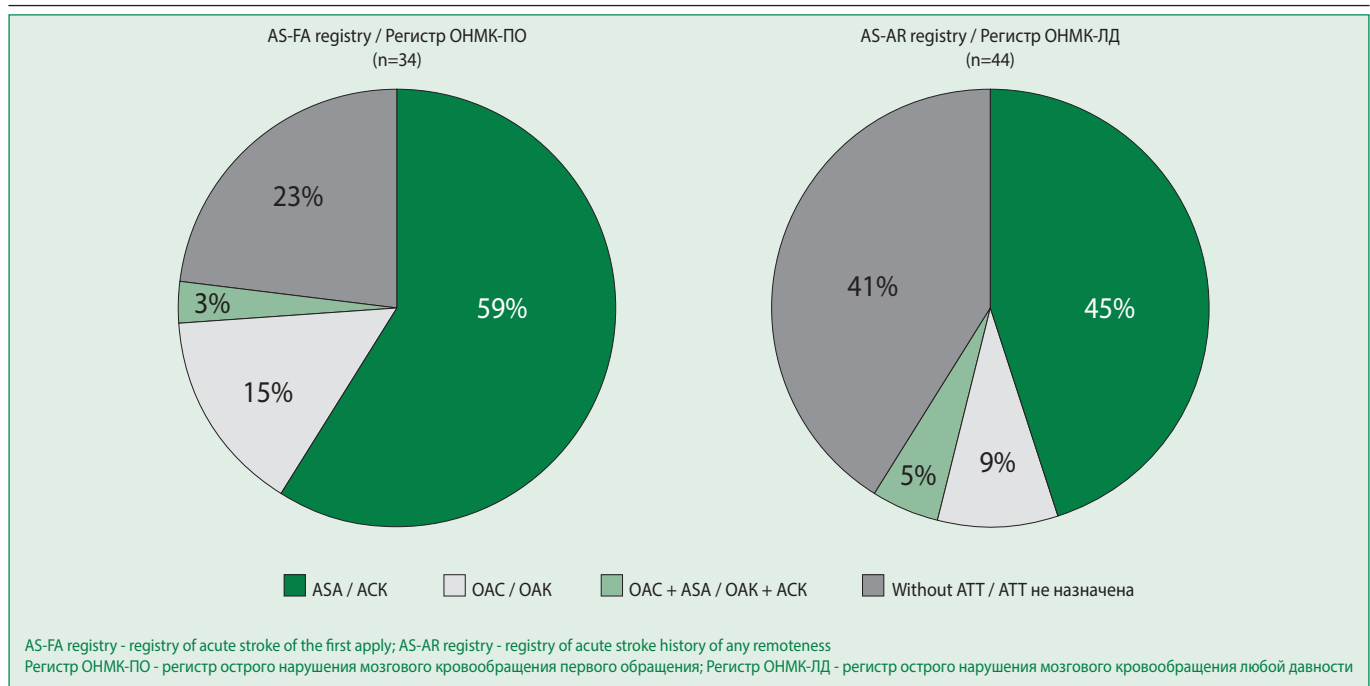


Figure 1. Prescription of antithrombotic therapy to patients with a combination of atrial fibrillation and the history of acute stroke (according to the visit of inclusion in the registers)

Рисунок 1. Назначение анти тромботической терапии больным с сочетанием фибрилляции предсердий и перенесенного ОНМК (по данным визита включения в регистры)

На этапе отдаленного проспективного наблюдения (табл. 5) у больных регистра ОНМК-ПО статины назначались чаще в 2,1 раза, в т.ч. и при сочетании перенесенного ОНМК и ИБС в 2,6 раза ($p < 0,05$), однако, недостаточно часто (в 40% случаев). Достоверных различий частоты назначения других ЛП не выявлено. Доля соответствия показаниям назначенной прогностически значимой медикаментозной терапии на эта-

пе отдаленного проспективного наблюдения у больных регистра ОНМК-ПО была в среднем в 1,4 раза выше, чем в регистре ОНМК-ЛД (33,8% и 47,7%, соответственно). Таким образом, у больных с более давним перенесенным ОНМК имела тенденция к сохранению менее оптимальной медикаментозной терапии.

В табл. 6 для основных медикаментозных назначений, влияющих на прогноз, представлены дан-

Table 4. Frequency of use of the main groups of drugs by patients included in the acute stroke registries at the stage of long-term follow-up (by results of contacts)

Таблица 4. Частота приема основных групп лекарственных препаратов больными, включенными в регистры ОНМК, на этапе отдаленного наблюдения (по результатам контакта)

Группа лекарственных препаратов	Регистр ОНМК-ЛД (n=131)	Регистр ОНМК-ПО (n=75)
ИАПФ / БРА, %	55,8	64,1
Бета-адреноблокаторы, %	24,6	33,3
Антагонисты кальция, %	15,9	17,9
Диуретики, %	23,9	23,1
Статины, %	16,0	41,3*
Оральные антикоагулянты, %	2,2	5,1
Антиагреганты, %	46,4	48,7
Сердечные гликозиды, %	5,8	6,4
Ноотропные препараты, %	13,0	14,1
Антиоксиданты, %	0	13,0
Полипептиды, %	0,7	2,6

* $p < 0,05$ по сравнению с регистром ОНМК-ЛД
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
Среднее число принимаемых ЛП у больных регистра ОНМК-ЛД составило 2,04, а в регистре ОНМК-ПО – 2,55, т.е. в 1,25 раза больше

Table 5. Frequency of prognosis-modifying drug prescriptions for cardiovascular diseases in patients of acute stroke registries of any remoteness and the first apply to the out-patient clinic at the stage of prospective observation
Таблица 5. Частота назначения по поводу ССЗ лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, больным регистрам ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО на этапе проспективного наблюдения

Группа ЛП и показания к их назначению	Назначения на этапе проспективного наблюдения	
	ОНМК-ЛД (n=131)	ОНМК-ПО (n=75)
ИАПФ/БРА при ХСН, %	55,4	70,8
ИАПФ при ПИКС, %	23,5	45,5
β-АБ при ХСН, %	27,2	39,6
β-АБ при ПИКС, %	23,5	27,3
Статины при ИБС, %	18,7	40,0*
Статины при ПИКС, %	23,5	45,5
Статины при ОНМК, %	16,0	41,3*
Антикоагулянты при ФП, %	8,7	23,5
Антиагреганты при ИБС без ФП, %	53,6	65,5
Антиагреганты при ПИКС без ФП, %	58,3	28,6
ИАПФ при ОНМК, %	47,3	53,3

*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

Средняя длительность проспективного наблюдения после визита включения у больных регистра ОНМК-ЛД – 36 мес, регистра ОНМК-ПО – 24 мес

Table 6. Proportion of patients with continued and newly prescribed drug therapy among patients enrolled in acute stroke registries at the stage of remote prospective observation (%)
Таблица 6. Доля лиц с продолжаемой и вновь назначенной медикаментозной терапией среди больных, включенных в регистры ОНМК на этапе отдаленного проспективного наблюдения (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	Продолжена терапия		Впервые назначены ЛП	
	Регистр ОНМК-ЛД	Регистр ОНМК-ПО	Регистр ОНМК-ЛД	Регистр ОНМК-ПО
ИАПФ/БРА при ХСН	62,7	76,4	37,3	23,6
ИАПФ при ПИКС	25	80	75	20
β-АБ при ХСН	68	78,9	32	21,1
β-АБ при ПИКС	25	100*	75	0*
Статины при ИБС	41,2	83,3*	58,8	16,7*
Статины при ПИКС	25	60	75	40
Статины при ОНМК	52,4	90,3*	47,6	9,7*
Антикоагулянты при ФП	100	75	0	25
Антиагреганты при ИБС без ФП	54,1	78,9	45,9	21,1
Антиагреганты при ПИКС без ФП	28,9	100	71,1	0
ИАПФ при ОНМК	59,7	77,5	40,3	22,5

*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

ные этапа отдаленного наблюдения о доле лиц с продолжением лечения, назначенного на визите включения, а также с впервые назначенной терапией. В регистре ОНМК-ПО был достоверно выше процент сохранения назначенной терапии статинами, в т.ч. при ИБС, а также терапии β-АБ при ПИКС. В целом в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО доля прогностически значимых медикаментозных назначений на этапе отдаленного наблюдения, соответствующих таковым на

этапе включения, составила 56% и 81%, т.е. была на этапе отдаленного наблюдения в 1,4 раза больше в регистре ОНМК-ПО. Доля случаев впервые начатой прогностически значимой терапии составила 44% и 19,4%, соответственно, от всех случаев назначения на этапе отдаленного наблюдения. Если за 100% принять все случаи прогностически значимых назначений на этапе включения у пациентов с наличием данных на обоих этапах, то доля преимущества назначений в

Table 7. The frequency of prognosis-modifying drug prescriptions for cardiovascular diseases at the stages of inclusion in the registry of acute stroke of any remoteness and after 3 years of prospective observation

Таблица 7. Частота назначения по поводу ССЗ лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, на этапах включения в регистр ОНМК-ЛД и через 3 года проспективного наблюдения (%)

Группа ЛП и показания к их назначению	Назначения на этапе включения в регистр ^а	Назначения на этапе проспективного наблюдения (36 мес после включения) n (%) n=131
ИАПФ/БРА при ХСН (n=92)	57,6	55,4
ИАПФ при ПИКС (n=17)	35,3	23,5
β-АБ при ХСН (n=92)	34,8	27,2
β-АБ при ПИКС (n=17)	35,3	23,5
Статины при ИБС (n= 91)	30,8	18,7*
Статины при ПИКС (n=17)	29,4	23,5
Статины при ОНМК (n=131)	26,7	16,0*
Антикоагулянты при ФП (n=23)	17,4	8,7
Антиагреганты при ИБС без ФП (n=69)	50,7	53,6
Антиагреганты при ПИКС без ФП (n=12)	41,7	58,3
ИАПФ при ОНМК (n=131)	45,8	47,3

*p<0,05 по сравнению с противоположной группой

^ауказана частота (%) назначений ЛП у больных с наличием данных на этапах включения и отдаленного наблюдения

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

Table 8. The frequency of prognosis-modifying drug prescriptions for cardiovascular diseases at the stages of inclusion in the registry of acute stroke of the first apply to the out-patient clinic and after 2 years of prospective observation (%)

Таблица 8. Частота назначения по поводу ССЗ лекарственных препаратов, влияющих на прогноз на этапах включения в регистр ОНМК-ПО и через 2 года проспективного наблюдения (%)

Группа ЛП и показания к их назначению ^а	Назначения на этапе включения в регистр	Назначения на этапе проспективного наблюдения (24 мес после включения)
ИАПФ/БРА при ХСН (n=48)	68,8	70,8
ИАПФ при ПИКС (n=11)	45,5	45,5
β-АБ при ХСН (n=48)	41,7	39,6
β-АБ при ПИКС (n=11)	54,6	27,3
Статины при ИБС (n=45)	60,0	40,0*
Статины при ПИКС (n=11)	54,6	45,5
Статины при ОНМК (n=75)	61,3	41,3*
Антикоагулянты при ФП (n=17)	29,4	23,5
Антиагреганты при ИБС без ФП (n=29)	62,1	65,5
Антиагреганты при ПИКС без ФП (n=7)	42,9	28,6
ИАПФ при ОНМК (n=75)	53,3	53,3

^ауказана частота (%) назначений ЛП у больных с наличием данных на этапах как включения, так и отдаленного наблюдения

*p<0,05 по сравнению с противоположной группой

ЛП – лекарственный препарат, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

отдаленном периоде составила 49% и 70% (в среднем 58%).

У лиц с наличием данных о медикаментозной терапии как на визите включения, так и в отдаленном периоде наблюдения, сопоставлена в динамике частота прогностически значимых медикаментозных назначений (табл. 7 и 8). В регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО

достоверные различия частоты прогностически значимого назначения ЛП на этапе включения в регистр и его соблюдения на этапе отдаленного наблюдения были выявлены только для статинов при ОНМК (в регистре ОНМК-ПО снизилась за время наблюдения в 1,7 и 1,5 раза, соответственно), в т.ч. у больных с наличием ИБС (снизилась в 1,6 и 1,5 раза).

Table 9. Adherence to drug therapy of patients included in the acute stroke registries (proportion of patients with a Morisky-Green score from 0 to 4, in %)

Таблица 9. Приверженность к медикаментозной терапии больных, включенных в регистры ОНМК
(доля лиц с числом баллов по шкале Мориски-Грина от 0 до 4; в %)

Число баллов по шкале Мориски-Грина	ОНМК-ЛД (n = 130)	ОНМК-ПО (n = 75)
0	33,8	13,3*
1	15,4	8,0
2	22,3	12,0
3	10,8	16,0
4	17,7	50,7*

* $p < 0,05$ по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

Данные о приверженности пациентов медикаментозному лечению приведены в табл. 9. Доля лиц, приверженных медикаментозной терапии (4 балла по шкале Мориски-Грина), была в 2,9 раз большей в регистре ОНМК-ПО, чем в регистре ОНМК-ЛД ($p < 0,0001$). Доля пациентов с низкой приверженностью (0-1 балл) в регистре ОНМК-ЛД превышала таковую в регистре ОНМК-ПО в 2,3 раза ($p = 0,001$). На более высокую приверженность медикаментозной терапии пациентов, включенных в регистр ОНМК-ПО, указывает также большее среднее число баллов по шкале Мориски-Грина ($2,8 \pm 1,5$ по сравнению с $1,6 \pm 1,5$; $p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящей публикации представлены результаты сравнительной оценки назначенной и реально принимаемой медикаментозной терапии у больных, включенных на пилотном этапе исследования РЕГИОН в амбулаторные регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО. Сопоставление данных двух амбулаторных регистров, в которых давность развития референсного ОНМК у пациентов различалась в среднем на 4,8 года, а визитов включения – на 1,4 года, позволило выявить и предварительно оценить улучшение качества назначенной и реально принимаемой лекарственной терапии в одной из поликлиник за этот период, а также влияние срока от развития ОНМК на качество назначенной медикаментозной терапии.

Улучшение качества медикаментозного лечения характеризуется большей частотой соответствия клиническим рекомендациям назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии (в т.ч. ИАПФ и β -АБ при ХСН и ПИКС, статинов при ИБС и при перенесенных ИМ и ОНМК, антикоагулянтов при ФП). Однако, качество амбулаторного медикаментозного лечения больных, перенесших ОНМК, остается еще совершенно недостаточным, в т.ч. это касается частоты назначения статинов при перенесенных ОНМК – 16,0% и 41,3% и ИМ – 23,5% и 45,5%.

Частота наличия ФП, являющейся фактором риска развития ОНМК, составила в регистрах ОНМК-ЛД и

ОНМК-ПО 22,5% и 29,6% случаев. Однако частота назначения антикоагулянтов была совершенно недостаточной (от 9,0% и 14,7% перед развитием ОНМК до 8,7% и 23,5% на этапе отдаленного амбулаторного наблюдения). Таким образом, повышение частоты назначения антикоагулянтов при ФП до должных значений (т.е. более чем в 4 раза) является важным резервом в повышении эффективности первичной и вторичной профилактики ОНМК в реальной поликлинической практике.

Полученные данные сходны с результатами, полученными в исследованиях ЛИС-2, РЕКВАЗА и РЕГИОН (Москва) [15,16,25-27]. Кроме того, недостаточное качество медикаментозной вторичной профилактики ОНМК было также отмечено в ряде иностранных регистров мозгового инсульта [4,5].

На этапе отдаленного наблюдения соответствие проводимой медикаментозной терапии клиническим рекомендациям у больных регистра ОНМК-ЛД было меньшим, чем в регистре ОНМК-ПО (хотя опрос пациентов проводился в один и тот же период времени), в т.ч. терапия статинами проводилась в 2,6 раза реже. Это, в частности, отражает инертность назначенного не оптимального медикаментозного лечения. Кроме того, у пациентов с более давним перенесенным ОНМК была меньше и приверженность лечению.

В период отдаленного наблюдения лишь около 60% назначений, сделанных за 2-3 года до этого, продолжали выполняться. Одной из причин данного факта является то, что менее половины пациентов были привержены лечению. Однако значительная часть прогностически значимых назначений пациентам, включенным в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, была осуществлена впервые за период наблюдения (44% и 19%). Поэтому в совокупности частота должных медикаментозных назначений изменилась умеренно. Лишь частота назначения статинов достоверно снизилась (в 1,7 и 1,5 раза).

Полученные результаты носят предварительный характер, т.к. отражают данные только одной из трех поликлиник, которые задействованы в создании амбу-

латорных регистров больных, перенесших ОНМК. Однако и они, с нашей точки зрения, дают очень важную статистически значимую информацию, которая будет дополнена и более детально проанализирована по окончании основного этапа исследования.

Заключение

Результаты пилотного этапа исследования РЕГИОН (амбулаторные регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО) показали, что качество назначенной медикаментозной терапии пациентам в поликлинике, особенно в период до развития мозгового инсульта, является недостаточным. Однако сравнение данных, полученных в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, позволяет сделать предварительный вывод о том, что за 5-летний период, разделяющий, в среднем, время развития ОНМК в этих регистрах, качество лечения пациентов значительно улучшилось, хотя и в недостаточной степени. В частности, возросла частота соответствия назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии клиническим рекомендациям (в т.ч. статинов, антиагрегантов, ан-

тикоагулянтов). Тем не менее, медикаментозная терапия, реально принимаемая пациентами на этапе отдаленного наблюдения, не в полной мере соответствует прогностически значимым назначениям лекарственных препаратов, сделанных врачами поликлиники. Общее число назначений на отдаленном этапе наблюдения в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО составили соответственно только 56% и 81% от исходного, а новые назначения составляли 44% и 19%, соответственно. Одной из причин этого является недостаточная приверженность пациентов лечению, из которых приверженными были лишь 17,7% и 50,7% опрошенных.

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

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

References / Литература

1. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
2. Demographic Yearbook of Russia, 2015. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2015. (In Russ.) [Демографический ежегодник России 2015. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2015].
3. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
6. Bangalore S., Schwamm L., Smith E.E., et al. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. Get With the Guidelines-Stroke Steering Committee and Investigators. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(8):728-38.
7. Smith E.E., Saver J.L., Alexander D.N., et al. Clinical Performance Measures for Adults Hospitalized With Acute Ischemic Stroke: Performance Measures for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(11):3472-98.
8. Winstein C.J., Stein J., Arena R., et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169.
9. Lenti L., Bereczki D., Brainin M., et al. Stroke care in the central Eastern Europe: current problems and call for action. *International Journal of Stroke*. 2013;8(5):365-73.
10. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43.
11. Smith E.E., Saposnik G., Biesseet G.J., et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e44-e71.
12. Shi G.M., Zhang Y.D., Geng C., et al. Nanjing First Hospital Stroke Registry Investigators. Profile and 1-Year Outcome of Ischemic Stroke in East China: Nanjing First Hospital Stroke Registry. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(1):49-56.
13. Amarenco P., LavallOe P.C., Labreuche J., et al. TIARegistry.org Investigators. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(16):1533-42.
14. Ogawa H., Senoo K., An Y., et al. Clinical Features and Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: Comparing the Fushimi and Darlington AF Registries. *EBioMedicine*. 2017;18:199-203.
15. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., et al. Lubretskiy study of the mortality of patients who underwent cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and evaluation of drug therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22].
16. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S., et al. The registry of cardiovascular diseases (REQUAS): diagnosis, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in conditions of real outpatient and polyclinic practice. *Kardiovaskulyarnaya 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].
17. You J.J., Singer D.E., Howard P.A., et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl):e531S-e575S.
18. Jiang Y., Yang X., Li Z., et al. Persistence of secondary prevention medication and related factors for acute ischemic stroke and transient ischemic attack in China. *Neurological Research*. 2017;19:1-6.
19. Andersson T., Magnusson A., Bryngelsson I.L., et al. Patients with atrial fibrillation and outcomes of cerebral infarction in those with treatment of warfarin versus no warfarin with references to CHA₂DS₂-VASc score, age and sex - A Swedish nationwide observational study with 48 433 patients. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176846.
20. Macha K., Volbers B., Bobinger T., et al. Early Initiation of Anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants in Patients after Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016;25(9):2317-21.
21. Xie W., Zheng F., Zhong B., et al. Long-Term Antiplatelet Mono- and Dual Therapies After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Network Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(8):e002259.
22. Niu P.P., Guo Z.N., Jin H., et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3):e009013.
23. Geary L., Aronius J., Wettermark B., et al. Sociodemographic factors are associated with utilisation of statins after ischaemic stroke/TIA. *International Journal of Clinical Practice*. 2017;71(3-4).
24. Katsanos A.H., Filippatos A., Manios E., et al. Intensity of Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. 2017;69:171-9.
25. Suvorov A.Yu., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of compliance with modern clinical recommendations of cardiovascular therapy aimed at improving outcomes in patients after a stroke (according to the LIS-2 registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):247-52].
26. Suvorov A.Yu., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Evaluation of the quality of therapy in the registries of acute cerebral circulation disorders. Foreign experience, the prospects of Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):81-6. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Оценка качества терапии в регистрах острого нарушения мозгового кровообращения. Зарубежный опыт, перспективы России. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):81-6].

27. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., et al. The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (6): 645-53. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Исследование "РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):645-53].

About the Authors:

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

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

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, 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

Lyudmila V. Stakhovskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research 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

Alexander N. Kozminsky – Assistant, Simulation Training Center, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ksenia A. Moseichuk – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Kristina G. Pereverzeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ekaterina A. Pravkina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ekaterina N. Belova – Programmer, 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

Elena Yu. Okshina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, 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

28. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 2. Outpatient Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):4-17. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Исследование "РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):4-17].

29. 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.

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ГНИЦПМ

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

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии РязГМУ

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

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

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

Козминский Александр Николаевич – ассистент центра симуляционного обучения РязГМУ

Мосейчук Ксения Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Правкина Екатерина Алексеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Кляшторный Владислав Георгиевич – к.б.н., н.с. лаборатории биostatистики ГНИЦПМ

Кудряшов Егор Викторович – программист лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Окшина Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ГНИЦПМ

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

Роль легочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии

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

Читинская государственная медицинская академия
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а

Цель. Изучить наличие легочной гипертензии (ЛГ) у больных вирусным циррозом печени (ЦП) и ее влияние на некоторые показатели портальной гемодинамики и эхокардиографические параметры сердца.

Материал и методы. Обследовали 95 пациентов вирусным ЦП (медиана возраста 41,7 [33,2;46] лет, длительность заболевания – 3,9 [2,6;6,9] года). В зависимости от выраженности ЛГ выделены группы: 1-я без ЛГ – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) <30 мм рт.ст. (n=72), 2-я – СДЛА 31-39 мм рт.ст. (n=23). Контрольная группа включала 19 здоровых добровольцев. Выполняли доплероэхокардиографию (ДЭхоКГ), тканевую ДЭхоКГ, измеряли диаметр, среднюю скорость кровотока в воротной и нижней полой венах.

Результаты. ЛГ установлена у 24% больных ЦП, в этой группе установлена дилатация воротной и нижней полой вен со снижением скорости кровотока в воротной вене ($p < 0,001$). По данным ДЭхоКГ у больных ЦП без ЛГ происходит ремоделирование левого желудочка с увеличением его массы, систолического объема, формируется дилатация легочной артерии, нарушается диастолическая функция желудочков по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Выявленные нарушения особенно нарастали у больных с ЛГ, при этом происходила дилатация полости левого предсердия, снижалась сократительная способность миокарда желудочков ($p < 0,001$). Выявлена сильная корреляция между диаметром воротной вены и скоростью кровотока в легочной артерии ($r = 0,65$; $p < 0,05$), между диаметром в нижней полой вене и потоком быстрого наполнения правого желудочка ($r = 0,93$; $p < 0,05$), между диастолической функцией правого желудочка (Е/А) и скоростью кровотока в воротной вене ($r = 0,73$; $p < 0,05$). Выявленные взаимосвязи свидетельствуют о высокой вероятности развития коллатерального кровообращения – воротно-легочных анастомозов.

Заключение. Установленные гемодинамические нарушения при вирусном ЦП свидетельствуют о важной роли ЛГ в развитии цирротической кардиомиопатии.

Ключевые слова: сердце, легочная артерия, цирроз печени.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Роль легочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):357-362. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-357-362>

Role of Pulmonary Hypertension in the Development of Cirrhotic Cardiomyopathy

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

Aim. To investigate the presence of pulmonary hypertension (PH) in patients with viral liver cirrhosis (LC) and its impact on some indicators of portal hemodynamics, and echocardiographic parameters.

Material and methods. The study included 95 patients with viral LC. The median age was 41.7 [33.2;46] years, median disease duration – 3.9 [2.6;6.9] years. Group 1 consisted of 72 patients without PH – systolic pulmonary arterial pressure (SPAP) <30 mm Hg., group 2 – 23 patients with SPAP 31-39 mm Hg., control group included 19 healthy subjects. Doppler echocardiography (DEchoCG) and tissue DEchoCG were performed, and diameter, mean flow velocity in the portal and inferior vena cava were measured.

Results: PH was diagnosed in 24% patients with LC who had the enlargement diameter of portal, inferior vena cava veins, and reduced mean blood flow velocity in the portal vein ($p < 0.001$). According to the DEchoCG data, in patients with LC without PH, left ventricular remodeling occurs with an increase in its mass and systolic volume; pulmonary artery dilatation and diastolic ventricular dysfunction are also revealed in comparison with the control group ($p < 0.001$). The revealed abnormalities especially increased in patients with PH, they also showed dilatation of the left atrium and decrease in the contractility of ventricular myocardium ($p < 0.001$). In patients with LC complicated by PH, a strong correlation was found between the diameter of the portal vein and blood flow velocity in pulmonary artery ($r = 0.65$, $p < 0.05$), between the diameter of the inferior vena cava and right ventricle rapid filling flow ($r = 0.93$, $p < 0.05$), between the diastolic function of the right ventricle (E/A) and the blood flow velocity in the portal vein ($r = 0.73$; $p < 0.05$). The revealed correlations testify to high probability of development of collateral circulation – portal-pulmonary anastomoses.

Conclusion: Detected hemodynamic disorders in viral LC indicate an important role of PH in the development of cirrhotic cardiomyopathy.

Keywords: heart, pulmonary artery, cirrhosis of the liver.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V. Role of Pulmonary Hypertension in the Development of Cirrhotic Cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):357-362. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-357-362

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

Received / Поступила: 06.02.2017

Accepted / Принята в печать: 21.03.2017

Цирроз печени (ЦП) является одной из актуальных проблем последнего десятилетия [1-7]. Это обусловлено большим ростом вирусных заболеваний печени, особенно, вызванных вирусами гепатита В и С [1, 8]. По мере прогрессирования вирусного ЦП происходит перестройка общей гемодинамики и развитие системных проявлений заболевания с формированием цирротической кардиомиопатии, гепаторенального синдрома, гастропатий, энцефалопатий, а также поражение сосудистого русла легких [1, 3-5, 7, 8]. Легочная гипертензия (ЛГ) является редким, но признанным осложнением хронических заболеваний печени [2, 3]. По данным литературы «портопульмональная гипертензия» и «гепатопульмональный синдром» развиваются у больных циррозом печени в результате грубых изменений в сосудистом русле легких на фоне портальной гипертензии (ПГ) [2]. В соответствии с классификацией портопульмональная гипертензия определена как легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием печени или ПГ [2]. Специфическими признаками гепатопульмонального синдрома являются артериальная гипоксемия и внутрилегочная сосудистая дилатация [2]. Наиболее точным методом диагностики легочной гипертензии является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации [2, 6]. Тем не менее, для постановки диагноза «легочная гипертензия» (ЛГ), согласно современным рекомендациям, ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии (ЛА) [2, 3, 6]. Это можно сделать с помощью неинвазивного метода доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) [2, 3, 6]. В настоящее время сведения о ЛГ у больных вирусным ЦП единичны, и носят противоречивый характер [2, 3]. В ряде работ показано, что предикторами плохого прогноза у больных вирусным ЦП является повышение давления в системе портальной вены и систолического давления в ЛА >25 мм рт.ст. в покое и >30 мм рт.ст. – при физической нагрузке [2]. Единичные работы посвящены изучению состояния правых отделов сердца и кровотока в легочной артерии у больных вирусным циррозом, а также – развитию легочной гипертензии [2, 3]. Между тем истинная распространенность легочной гипертензии у больных с вирусными циррозами печени неизвестна, а ее патогенетические механизмы не вполне ясны [1-3, 6].

Целью нашего исследования явилось изучение легочной гипертензии у больных вирусным ЦП, ее влияния на некоторые показатели портальной гемодинамики и эхокардиографические параметры сердца.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 95 пациентов (56% мужчин, 44% женщин)

вирусным циррозом печени класса А, В, С согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице города Читы. Диагноз вирусного ЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 9 человек, у остальных – выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В [HBsAg, антитела (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV], С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV). В зависимости от выраженности ЛГ пациенты были разделены на группы. 1-я группа включала пациентов без ЛГ с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) <30 мм рт.ст. ($n=72$), 2-я группа – пациентов с СДЛА 31-39 мм рт.ст. ($n=23$). Контрольную группу составили 19 здоровых добровольцев соответствующего возраста без признаков заболеваний печени. В исследование не включали пациентов старше 52 лет, больных с артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. Выраженных признаков сердечной недостаточности в группах обследованных пациентов не было. Одышку при физической нагрузке отмечали 36% пациентов, у 13 из них диагностирован асцит разной степени выраженности.

Выполняли доплер-эхокардиографию (ДЭхоКГ), тканевую ДЭхоКГ по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «VIVID E95» (General Electric) с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Систолическое давление в легочной артерии измеряли по скорости трикуспидальной регургитации, диастолическую функцию левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) – по скорости трансмитрального и транстрикуспидального потока: определяли пики E (см/с), A (см/с), E/A (усл.ед.), время изоволюметрического расслабления миокарда (IVRT, мс), время замедления первого потока (DT, мс) [9-11]. Регионарную продольную деформацию и скорость деформации миокарда ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в сек, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически [12]. Программа автоматически рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла [12, 13]. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого из 6 сегментов. Из этих кривых были получены региональные и гло-

Table 1. Indices of venous blood flow in patients with cirrhosis of the liver, depending on the presence of pulmonary hypertension

Таблица 1. Показатели венозного кровотока у больных циррозом печени в зависимости от наличия легочной гипертензии

Показатели	Контроль (n=19)	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=23)
Диаметр воротной вены, мм	11,5 [10;11,9]	14,5 [13;15,2]*	15,7 [14,8;17]*†
Диаметр нижней полой вены, мм	19 [17;21,1]	20 [20;24]*	25 [22;26,5]*†
Скорость кровотока в воротной вене, см/с	18 [23;32]	17 [26;38]*	14 [24;42]*†
*p<0,001 по сравнению с контрольной группой, †p<0,001 по сравнению с 1-й группой			

бальные (за счет усреднения значений всех сегментов) амплитудные и временные показатели [12-14].

Для визуализации воротной и нижней полой (НПВ) вен печени датчик располагался перпендикулярно правой реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и соответствующих вен. Измеряли диаметр сосудов (D, мм) и среднюю скорость кровотока (V, см/с).

Исследование было одобрено ответственным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Медиана возраста больных составила 41,7 [33,2;46] года, длительность заболевания – 3,9 [2,6;6,9] лет.

В литературе практически не встречаются сведения о распространенности легочной гипертензии у больных вирусным ЦП. В нашем исследовании легочная гипертензия установлена у 24% больных (табл. 1). В этой группе диаметр воротной вены превышал показатели контроля и 1-й группы пациентов на 27% и 8%, соответственно ($p<0,001$). Типичные изменения происходили в нижней полой вене: увеличивался диаметр в 1-й и 2-й группах больных по сравнению с контролем, снижалась средняя скорость кровотока в воротной вене на 6% и 23%, соответственно ($p<0,001$). Расширение нижней полой и воротной вен со снижением скорости кровотока в последней при фиброзе печени, вероятно, происходит вследствие развития коллатерального кровообращения при прогрессировании заболевания, и является маркером развития портальной гипертензии [1].

При изучении структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с умеренной ЛГ выявлено

увеличение размера левого предсердия (ЛП) по сравнению с контролем и 1-й группой, $p<0,001$ (табл. 2). Отмечалась дилатация кольца, ствола и ветвей легочной артерии (ЛА), увеличивались показатели, характеризующие массу миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, в том числе, индексированная) по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Данные нарушения нарастали по мере увеличения давления в ЛА. Увеличивался также конечный систолический объем и его индекс у пациентов с ЦП по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,001$). Данные результаты согласуются с ожидаемыми структурными изменениями при нарастании давления в ЛА [9].

При сравнении средних значений показателей тканевого доплеровского спектра у пациентов ЦП было установлено, что пиковая систолическая скорость (S_m) боковой стенки (3, 9 сегменты) у больных с ЛГ была ниже на 23% и 25%, соответственно, по сравнению с 1-й группой ($p<0,001$). Можно предположить, что глобальная продольная систолическая функция ЛЖ у больных с ЛГ, в отличие от пациентов без ЛГ, была снижена. Увеличивался индекс производительности миокарда Tei во 2-й группе на уровне трикуспидального кольца, характеризующий снижение глобальной функции ПЖ у пациентов с ЛГ в сравнении с контрольной и 1-й группами (табл. 2). Снижение максимальной систолической скорости движения латерального отдела фиброзного кольца митрального клапана было зарегистрировано у 52% больных с ЛГ и у 69% без ЛГ, на фиброзном кольце трикуспидального клапана снижение максимальной систолической скорости было у 91% пациента 2-й группы и у 83% – 1-й группы.

При изучении показателей диастолической функции ЛЖ было установлено, что отношение E/A прогрессивно снижалось у больных ЦП и было наименьшим в группе больных с умеренной ЛГ, что свидетельствует о более выраженном нарушении расслабления ЛЖ ($p<0,001$). Такая же тенденция прослеживалась и для ПЖ у пациентов с ЦП по сравнению с контролем, что закономерно при повышении давления в ЛА в результате хронической перегрузки ПЖ давлением (табл. 2).

Table 2. Parameters of cardiohemodynamics in patients with cirrhosis of the liver, depending on the presence of pulmonary hypertension

Таблица 2. Показатели кардиогемодинамики у больных циррозами печени в зависимости от наличия легочной гипертензии

Показатели	Контроль (n=19)	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=23)
ЛП, мм	38 [35; 40]	38 [37;40]	41 [39;52]*†
КСР ЛЖ, мм	29 [28; 31]	32 [30;34]*	34 [32;34]*
КСО ЛЖ, мм	30 [32; 38]	41 [35;47]*	47 [41;49]*
МЖП, мм	8 [8,5; 9,0]	11 [10;12]*	12,4 [11,5;13]*†
ЗС ЛЖ, мм	8 [8,7;9,2]	10 [9;11,3]*	12 [11,5;12]*†
ММ ЛЖ	150 [133; 184]	194 [158;230]*	248,5 [236;255]*†
иММ ЛЖ	83 [73; 89]	106 [191;126]*	118,5 [116;134]*†
ЛА кольцо, мм	19 [21; 25]	25 [24;26]*	26 [25;26]*†
ЛА ствол, мм	26 [26; 29]	30 [28;30]*	32 [30;36]*†
ЛА пр. ветвь, мм	13 [13; 15]	14,5 [14;15]*	16 [15;18]*†
ЛА лев. ветвь, мм	13 [13; 14]	14,5 [14;15,7]*	16 [15;18]*†
Е/А усл.ед. ЛЖ	1,76 [1,34; 2,0]	1,3 [1,0;1,8]*	0,9 [88;1]*†
Е/А усл.ед. ПЖ	1,7 [1,5; 2,0]	1,5 [1,0;1,7]*	0,88 [0,8;0,9]*†
Индекс Tei	0,52 [0,50; 0,53,6]	0,53 [0,5;0,54]	0,58 [0,52;0,59]*†
Sm, м/с (3 сегмент)	8 [6,7;10]	9 [7,5;11,5]	7 [6;8]†
Sm, м/с (9 сегмент)	6,5 [6;8]	8 [7,4;10]	6 [5;7,6]†

*p<0,001 по сравнению с контрольной группой; †p<0,001 по сравнению с 1-й группой

ЛП – левое предсердие, КСР – конечный систолический размер, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ММ – масса миокарда, иММ – индекс массы миокарда, ЛА – легочная артерия, Sm – пиковая систолическая скорость

Деформация миокарда ЛЖ, показатель максимального систолического стрейна для передне-перегородочного сегмента у больных 2-й группы значительно отличался от такового в контрольной группе. Параметры ниже-бокового, нижнего, ниже-перегородочного сегментов ЛЖ были ниже у больных 2-й группы по сравнению с пациентами контрольной и 1-й групп ($p<0,001$). Глобальный систолический стрейн у пациентов с ЦП с умеренной ЛГ также значительно отличался от аналогичного показателя в контрольной группе ($p<0,001$; табл. 3). Эти данные также подтверждают, что глобальная и сегментарная продольная систолическая функция ЛЖ у больных с ЛГ была снижена, в отличие от пациентов контроля и больных без ЛГ.

Обсуждение

Анализ полученных результатов по исследованию портальной гемодинамики показал, что у всех больных вирусным ЦП наблюдается увеличение диаметра воротной и нижней полой вен. Это, вероятно, происходит вследствие артериальной вазодилатации системы спланхических сосудов, что способствует снижению преднагрузки [2]. Снижение эффективного объема циркулирующей крови в сочетании с артериальной

гипотензией вызывает активацию волюмо- и барорецепторов вазоконстрикторных систем, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с форсированием гипердинамической циркуляции [3, 5]. Перегрузка малого круга кровообращения постоянно повышенным объемом крови, факторы воспаления, прокоагулянты, прямое воздействие на миокард core-белка вируса, а также оседание циркулирующих иммунных комплексов, как в миокарде, так и в стенке сосудов способствуют увеличению ригидности кардиомиоцитов вследствие фиброза, субэндотелиального отека и изменения структуры коллагена миокарда [3-5]. В результате мы наблюдаем ремоделирование левого желудочка с увеличением его массы, систолического объема, формированием дилатации легочной артерии, нарушением диастолической функции желудочков сердца. В дальнейшем, при прогрессировании процесса, по мере формирования коллатералей происходит уменьшение портального кровотока, и снижается скорость в воротной вене. Гипердинамическое состояние внутриоргана кровотока, высокий сердечный выброс увеличивает нагрузку на легочную циркуляцию с постепенной перестройкой сосудистого русла легких, способствует повышению давления в легочной артерии и сопро-

Table 3. Regional and global longitudinal deformation of the left ventricle, depending on the presence of pulmonary hypertension (%)

Таблица 3. Регионарная и глобальная продольная деформация левого желудочка в зависимости от наличия легочной гипертензии (%)

Показатели	Контроль (n=19)	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=23)
1 сегмент	-18[17;21]	-19[16,7;19]	-14,5[13;15]*
4 сегмент	-20[18,5;21,5]	-19[17,5;22]	-16,5[15;17,5]*
5 сегмент	-18[17,5;20,5]	-23[22;23]	-11,5[6;12,5]*†
6 сегмент	-21[19,5;24]	-20,5[19;21]	-10,5[8;14]*†
10 сегмент	-21[19;22]	-21,5[19,5;22]	-17[15,7;17]*†
11 сегмент	-21[19,5;21]	-20,5[19;21]	-14[11;15]*†
12 сегмент	-22[20,5;24]	-23[21;24]	-11[7;15]*†
15 сегмент	-23,5[19;24,2]	-22,5[19;26,4]	-18,5[16;21,2]*
LAX	-20,3[18,7;21,6]	-20,7[19,4;22,2]	-15,3[14,6;17,8]*
A4C	-21[19,5;22]	-20,7[20,1;21,3]	-15,7[11;19]*†
A2C	-21,6[20,7;23]	-21,8[21,1;21,9]	-16,3[13,6;19]*†
Avg	-21[19,6;22,5]	-20,8[20,4;21,75]	-15,8[13,3;18,9]*

*p<0,001 по сравнению с контрольной группой; †p<0,001 по сравнению с 1-й группой

1 сегмент – передне-перегородочный; 4, 10 сегмент – ниже-боковой; 5, 11, 15 сегмент – нижний; 6, 12 сегмент – ниже-перегородочный сегменты; A2C, A4C, LAX – систолический стрейн в двух- и четырехкамерной позиции по длинной оси из верхушечного доступа, Avg – глобальный систолический стрейн

вождается более выраженными изменениями морфофункциональных параметров сердца и снижением сократительной способности миокарда левого и правого желудочков, что неизменно ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности [2, 3].

У всех больных ЦП было проведено исследование корреляции между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями сердца. Так, у пациентов с ЛГ выявлена сильная корреляция между диаметром воротной вены и скоростью кровотока в легочной артерии ($r=0,65$; $p<0,05$). У больных без ЛГ обнаружена сильная взаимосвязь между диаметром нижней полой вены и потоком быстрого наполнения ПЖ ($r=0,93$; $p<0,05$). Для пациентов с ЦП, осложненным умеренной ЛГ, выявленные взаимосвязи между диастолической функцией правого

желудочка (Е/А) и скоростью кровотока в воротной вене ($r=0,73$; $p<0,05$) свидетельствуют о высокой вероятности развития коллатерального кровообращения – воротно-легочных анастомозов.

Закключение

Таким образом, установленные гемодинамические нарушения при вирусном ЦП свидетельствуют о важной роли легочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии.

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. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.C., et al. Clinical guidelines of the Russian society for the study of the liver and of the Russian gastroenterological association on the treatment of complications of liver cirrhosis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(4):71-102. (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016;26(4):71-102].
2. Kalachyova T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I. Formation of the pulmonary hypertension in patients with a liver cirrhosis. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2009;4(2):45-50. (In Russ.) [Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. Формирование легочной гипертензии у больных циррозом печени. Бюллетень Сибирской Медицины. 2009;4(2):45-50].
3. Kasyanova T.R., Astahin A.V., Levitan B.N., et al. Evaluation of structural-functional parameters of the right heart in patients with liver cirrhosis. *Sovrem. problems of science and education* 2011;(6). Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5266>. Checked by Jun 5, 2017. (In Russ.) [Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н., и др. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени. Современные Проблемы Науки и Образования. 2011;(6). Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5266>. Проверено 05.06.2017].
4. Levitan B.N., Kasyanova T.P. Prevalence of major diagnostic criteria for cardiomyopathy in patients with liver cirrhosis. *Doktor.Ru*. 2014;7(95):9-13. (In Russ.) [Левитан Б.Н. Касьянова Т.Р. Частота встречаемости ведущих диагностических критериев кардиомиопатии при циррозах печени. Доктор.Ру. 2014;7(95):9-13].
5. Malinovskaya Y.O., Moiseev S.V., Moysyuk Y.G. Cardiomyopathy the cirrhotic and liver transplantation. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2016;44:775-84. (In Russ.) [Малиновская Ю.О., Моисеев С.В., Мойсюк Я.Г. Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени. Альманах Клинической Медицины. 2016;44:775-84].
6. Neklyudova G.V., Kalmanova E.N. The role of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Bolezni Serdtsa i Sosudov*. 2006;2(2):1-18. (In Russ.) [Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии. Болезни Сердца и Сосудов. 2006;2(2):1-18].
7. Ratti L., Redaelli E., Guidi C., et al. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(10):649-55.
8. Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I. et al. Disorders of vessel regulation function of endothelium and echocardiographic assessment of indicators of myocardial dysfunction and hemodynamics of the pulmonary circulation in liver cirrhosis. *Kardiologiya*. 2016;1:41-7. (In Russ.) [Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. и соавт. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени. Кардиология. 2016;1:41-7].
9. Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. Modern methods of diagnosis of diastolic dysfunction of left ventricle in patients with hypertensive disease. *Zabaykal'skiy Meditsinskiy Vestnik*. 2016;2:115-20. (In Russ.) [Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Забайкальский Медицинский Вестник. 2016;2:115-20].
10. Sokolova N.A., Witkowski J.A., Govorin A.V. The role of some metabolic disorders in the development of cardiac arrhythmias in patients with acute poisoning acetic acid. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2010;8:20-3. (In Russ.) [Соколова Н.А., Витковский Ю.А., Говорин А.В. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой. Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск). 2010;8:20-3].
11. Govorin A.V. Noncoronary myocardial injury. *Novosibirsk: Nauka*; 2014. (In Russ.) [Говорин А.В. Некоронарные поражения миокарда. Новосибирск: Наука; 2014].
12. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom G. et al. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(4):264-70.
13. Palmieri V., Russo C., Palmieri E.A., et al. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:745-52.
14. Teske A.J., De Boeck B.W., Olmudler M., et al. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):275-83.

About the Authors:

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

Сведения об авторах:

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3

Юлия Викторовна Семенова^{1*}, Наталья Петровна Кутишенко¹,
Александр Васильевич Загребельный¹, Моисей Львович Гинзбург²,
Александр Дмитриевич Деев¹, Сергей Юрьевич Марцевич¹

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

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

Цель. Оценить влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) на отдаленные исходы острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. Включены пациенты (n=397), госпитализированные с диагнозом ОКС (01.11.2013-31.07.2015). На госпитальном этапе умерло 19,4% пациентов (77/397). В зависимости от частоты посещения ЛПУ перед ОКС выжившие на госпитальном этапе больные (n=320) были разделены на 3 группы: приверженные к посещению ЛПУ (n=139); частично приверженные (n=103); не приверженные (n=78). Срок наблюдения 14-35 мес (отклик 88,44%). На отдаленном этапе умерло 12,5% пациентов (40/320). Первичной конечной точкой считалась общая смертность от любых причин после выписки из стационара и повторные сердечно-сосудистые события: нефатальный инфаркт миокарда и мозговой инсульт, нестабильная стенокардия. Прогностическая значимость отдельных признаков и их комбинаций оценивалась по влиянию на первичную конечную точку.

Результаты. Была проведена оценка тяжести клинического течения заболевания с учетом всех факторов, продемонстрировавших влияние на первичную конечную точку. На основании степени влияния факторов на первичную конечную точку каждому фактору был присвоен определенный балл. В соответствии с суммой баллов пациенты были разделены на 2 группы – с более легким клиническим течением заболевания (n=205) и с более тяжелым клиническим течением заболевания (n=78). Риск возникновения первичной конечной точки у пациентов с клинически более тяжелым течением заболевания был значительно выше (относительный риск 3,997; 95% доверительный интервал 2,199-7,267; p<0,0001), вне зависимости от факта догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ (p>0,05).

Заключение. Догоспитальная приверженность пациентов к посещению ЛПУ не повлияла на отдаленные исходы ОКС. Пациенты с клинически более тяжелым течением заболевания имели значительно больший риск развития нежелательных событий на отдаленном этапе ОКС вне зависимости от догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ.

Ключевые слова: приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, отдаленные исходы, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):363-369. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369>

Influence of Patients' Prehospital Attendance at Outpatient Clinics on Long-Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 Study

Yulia V. Semenova^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Alexander V. Zagrebelsky¹, Moisey L. Ginzburg², Alexander D. Deev¹, Sergey Yu. Martsevich¹

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

² Lyubertsy District Hospital №2
Oktyabrskiy Prospect 338, Lyubertsy, Moscow Region 140006 Russia

Aim. To assess influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Patients (n=397) hospitalized with ACS (01.11.2013-31.07.2015) were included. 19.4% of patients died in hospital (77/397). According to their rate of attendance at outpatient clinics all survived patients (n=320) were divided into 3 groups: committed to visiting outpatient clinics (n=139), partially committed (n=103) and not committed (n=78). Follow-up period was 14-35 months (88.44% follow-up rate). During follow-up period 12.5% of patients died (40/320). All-cause mortality and recurrent cardiovascular diseases (nonfatal myocardial infarction and stroke, unstable angina) were defined as the primary endpoint. Prognostic significance of separate factors and their combinations were assessed by their influence on the primary endpoint.

Results. Clinical severity of course of the disease was assessed regarding all factors that had influence on the primary endpoint. By their degree of influence on the primary endpoint each factor was given a certain score. According to the sum of all scores patients were divided into 2 groups: patients with less (n=205) and more (n=78) severe clinical course of the disease. Risk of development of primary endpoint was higher in patients with more

severe clinical course of the disease (relative risk 3.997; 95% confidence interval 2.199-7.267; $p < 0.0001$) regardless of patients' attendance at outpatient clinics ($p > 0.05$).

Conclusion. Patients' prehospital attendance at outpatient clinics did not affect long-term outcomes of acute coronary syndrome. Patients with more severe clinical course of the disease were more likely to develop adverse outcomes during the follow-up regardless of their prehospital attendance at outpatient clinics.

Keywords: attendance at outpatient clinics, long-term outcomes, acute coronary syndrome.

For citation: Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Ginzburg M.L., Deev A.D., Martsevich S.Y. Influence of Patients' Prehospital Attendance at Outpatient Clinics on Long-Term Outcomes of Acute Coronary Syndrome: LIS-3 Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3): 363-369. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369

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

Received / Поступила: 24.05.2017

Accepted / Принята в печать: 30.05.2017

Известно, что острый коронарный синдром (ОКС) опасен тем, что может не только вызывать тяжелые жизнеугрожающие осложнения в остром периоде [1,2], но и влиять на отдаленный прогноз [3,4]. Одним из наиболее удобных и надежных способов оценки течения и исходов ОКС в реальной клинической практике является проведение наблюдательных исследований в рамках регистра [5].

Проблема приверженности пациентов к лечению является в последнее время очень актуальной. Большое количество исследований, в том числе, выполненных в рамках регистров, анализируют приверженность пациентов к медикаментозной терапии [6,7]. Зарубежные авторы затрагивали другой аспект приверженности пациентов к лечению — их приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [8,9]. Преимущественно приверженность к посещению ЛПУ оценивалась на примере посещаемости врачей общей практики [10], в основном, в контексте выявления факторов, ассоциированных с низкой посещаемостью [8,9,11–15]. В рамках российского госпитального регистра ЛИС-3, нацеленного на оценку приверженности пациентов к посещению ЛПУ на примере больных с ОКС, проводилась оценка догоспитальной приверженности пациентов с ОКС к посещению ЛПУ, ее связи с получаемой на догоспитальном этапе терапии [16,17], также проводилась оценка влияния приверженности к посещению ЛПУ на краткосрочные исходы ОКС у выживших в стационаре пациентов (окончательный диагноз ОКС: инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия) [18].

Цель настоящего исследования — оценить влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению ЛПУ на отдаленные исходы ОКС.

Материал и методы

Исследование является проспективным наблюдательным, выполненным в рамках регистра ОКС (ЛИС-3). В него были включены пациенты ($n=397$), гос-

питализированные в МУЗ ЛРБ №2 с диагнозом ОКС в период с 01.11.2013 г. по 31.07.2015 г. Критерием исключения была высокая вероятность невозможности отслеживания жизненного статуса пациентов на отдаленном этапе (проживание за пределами Москвы и Московской области, отказ от подписания информированного согласия).

На госпитальном этапе умерло 19,4% пациентов (77/397). В зависимости от частоты посещения ЛПУ перед ОКС выжившие на госпитальном этапе больные ($n=320$) были разделены на 3 группы: приверженные к посещению, которые посещали терапевта или кардиолога по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) 1 раз в год и чаще ($n=139$); частично приверженные к посещению, которые посещали врача реже, чем раз в год, нерегулярно ($n=103$); не приверженные к посещению, которые ни разу не посетили кардиолога или терапевта по поводу ССЗ до ОКС ($n=78$).

Оценка отдаленных результатов проводилась в октябре 2016 г. (срок наблюдения 14-35 мес) с помощью телефонного контакта с пациентами или их родственниками. Во время телефонного контакта был установлен жизненный статус пациентов, в случае смерти — дата и причина. Для выживших пациентов выяснялось наличие повторных сердечно-сосудистых событий, операций на коронарных или периферических артериях, плановых и экстренных госпитализаций, частота посещений пациентами ЛПУ после референсного ОКС.

Отклик составил 88,4% (283/320). На отдаленном этапе умерло 12,5% пациентов (40/320). Первичной конечной точкой считалась общая смертность от любых причин после выписки из стационара и повторные сердечно-сосудистые события: нефатальный инфаркт миокарда и мозговой инсульт, нестабильная стенокардия. Прогностическая значимость отдельных признаков и их комбинаций оценивалась именно по влиянию на первичную конечную точку.

Некардиальные причины смерти наблюдались у 6 (15,0%) пациентов, сердечные причины — у 29 (72,5%)

пациентов: инфаркт миокарда – у 14 пациентов, отек легких без указания причины – у 4, мозговой инсульт – у 2, тромбоэмболия легочной артерии – у 1, для 8 пациентов данных не было получено. Для 5 больных (12,5%) причину смерти во время телефонного опроса родственников выяснить не удалось.

Из 243 выживших на отдаленном этапе пациентов повторные сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 30 больных (12,3%): 15 – повторный инфаркт миокарда, 15 – нестабильная стенокардия, 2 – мозговой инсульт. Плановые госпитализации после ОКС проводились у 84 пациентов (34,6%), экстренные – у 37 пациентов (15,2%), операции на коронарных и периферических артериях – у 54 (22,2%).

Статистический анализ. Использовались стандартные методы описательной статистики: для количественных показателей с нормальным распределением были определены средние значения и стандартные отклонения, номинальные качественные показатели были представлены в абсолютных значениях и процентных отношениях от общего числа пациентов. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона, количественных показателей с нормальным распределением – с помощью t-критерия Стьюдента. Выявление факторов, ассоциированных с развитием повторных событий на отдаленном этапе – с помощью метода логистической регрессии с поправкой на пол и возраст (для пола – только на возраст, для возраста – только на пол) с определением относительного риска (ОР), 95% доверительного интервала (ДИ).

Для оценки риска развития событий на отдаленном этапе ОКС были построены кривые Каплан-Мейера с определением достоверности различий между кривыми (Log Rank).

Результаты

Кривые Каплан-Мейера для оценки возникновения первичной конечной точки (смерть от любых причин, повторные сердечно-сосудистые события: нефатальные инфаркт миокарда и мозговой инсульт, нестабильная стенокардия) у пациентов разных групп догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ показали, что риск возникновения первичной конечной точки на отдаленном этапе возрастает с ростом догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ (рис. 1).

Поскольку результаты не соответствовали первоначальной гипотезе о том, что приверженность к посещению ЛПУ улучшает исходы ОКС, было решено провести аналогичный анализ, учитывающий тяжесть клинического течения заболевания пациентов.

В оценку тяжести клинического течения заболевания, проводимую методом многофакторного регрессионного анализа, были включены все факторы, продемон-

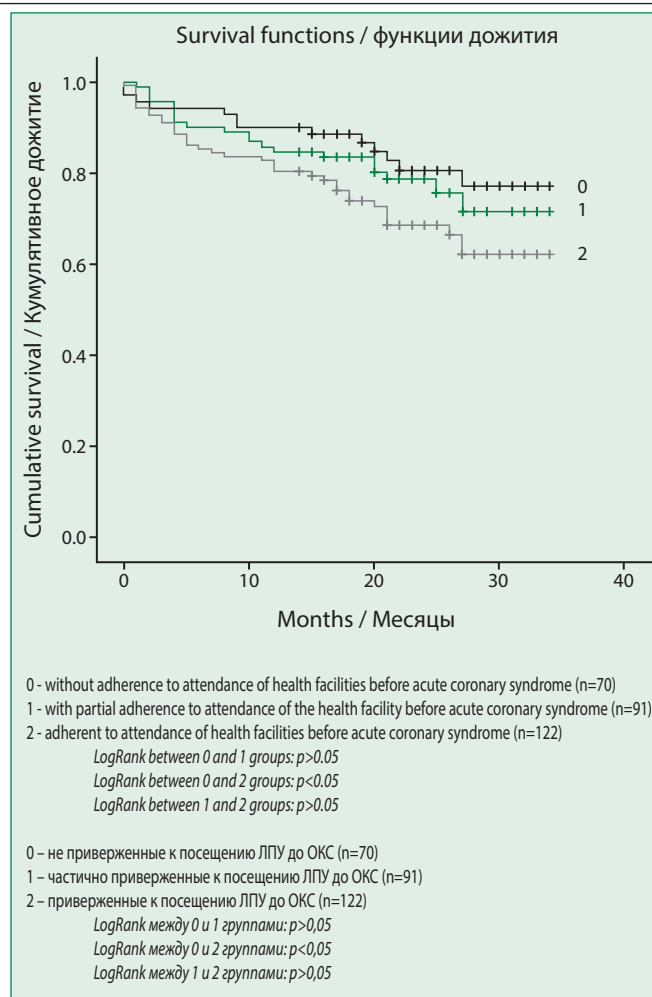


Figure 1. The risk of a primary endpoint, depending on pre-hospital adherence to a visit to a health care facility

Рисунок 1. Риск возникновения первичной конечной точки в зависимости от догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ (n=283)

стрировавшие влияние на первичную конечную точку с $p < 0,2$ по данным регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст (рис. 2).

В ходе многофакторного регрессионного анализа на основании степени влияния факторов на первичную конечную точку (по значению β -коэффициентов) каждому фактору был присвоен определенный балл: за отсутствие ишемической болезни сердца (ИБС) до референсного ОКС (т.к. фактор имел отрицательное влияние на исход) – 1 балл, за наличие инфаркта миокарда до референсного ОКС – 6 баллов, за наличие гипертонической болезни – 4 балла, за наличие фибрилляции предсердий в анамнезе – 2 балла, за наличие мозгового инсульта в анамнезе – 4 балла, за развитие инфаркта миокарда как исхода референсного ОКС – 2 балла.

В соответствии с суммой баллов (табл. 1) пациенты были разделены на 2 группы – с более легким клиническим течением заболевания (сумма баллов 0-5; $n=205$) и с более тяжелым клиническим течением заболевания (сумма баллов 6-16; $n=78$).

LIS-3: Long-Term Outcomes ЛИС-3: отдаленные исходы

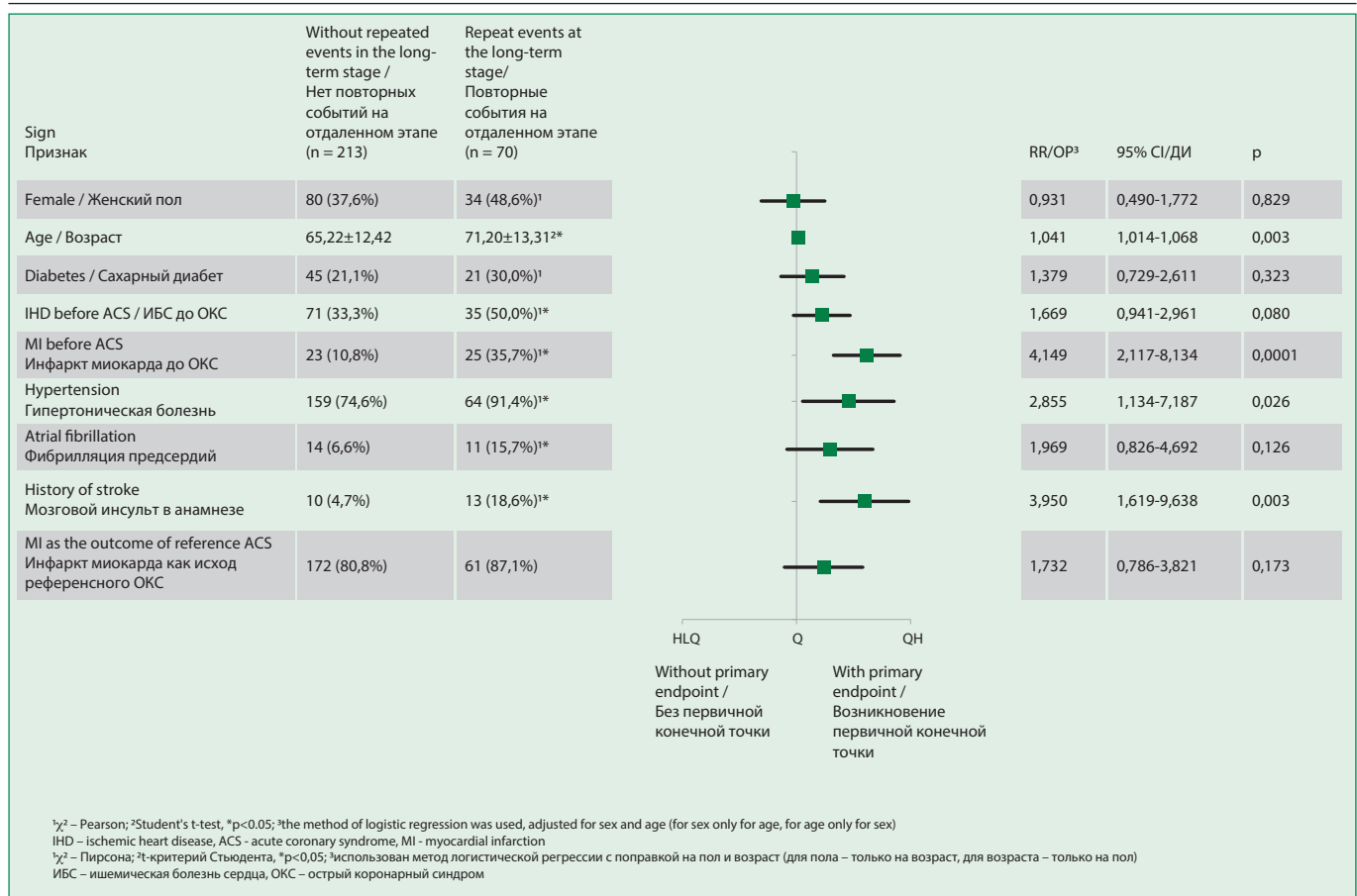


Figure 2. Assessment of factors associated with the development of the primary endpoint

Рисунок 2. Оценка факторов, ассоциированных с развитием первичной конечной точки

Table 1. Scores, reflecting the clinical severity of the course of the disease of patients at the long-term stage of observation (n=283)

Таблица 1. Суммы баллов, отражающие клиническую тяжесть течения заболевания пациентов на отдаленном этапе наблюдения (n=283)

Сумма баллов для оценки клинической тяжести течения заболевания	Нет возникновения первичной конечной точки, n (%)	Возникновение первичной конечной точки, n (%)
0	7 (3,3%)	0 (0,0%)
1	42 (19,7%)	3 (4,3%)
3	1 (0,5%)	1 (1,4%)
4	37 (17,4%)	6 (8,6%)
5	85 (39,9%)	23 (32,9%)
6	6 (2,8%)	5 (7,1%)
7	7 (3,3%)	2 (2,9%)
8	1 (0,5%)	1 (1,4%)
9	7 (3,3%)	5 (7,1%)
10	16 (7,5%)	14 (20,0%)
11	0 (0,0%)	1 (1,4%)
12	3 (1,4%)	3 (4,3%)
14	1 (0,5%)	5 (7,1%)
16	0 (0,0%)	1 (1,4%)

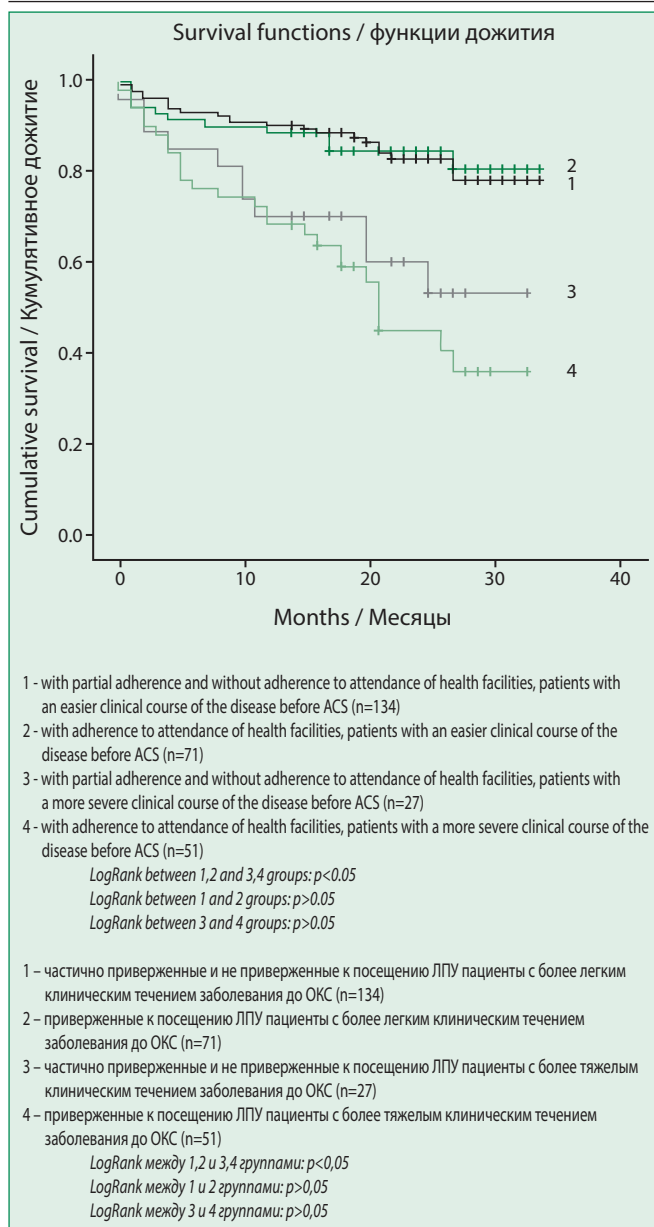


Figure 3. The risk of a primary endpoint, depending on the clinical severity of the disease course of patients and their prehospital adherence to attendance at the health facility (n=283)

Рисунок 3. Риск возникновения первичной конечной точки в зависимости от клинической тяжести течения заболевания пациентов и их догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ (n=283)

Тяжелое клиническое течения заболевания оказало значимое влияние на первичную конечную точку (ОР 3,997; 95% ДИ 2,199-7,267; $p<0,0001$; метод логистической регрессии с поправкой на пол и возраст).

Были построены кривые Каплан-Мейера с учетом тяжести течения заболевания пациентов и степени их приверженности к посещению ЛПУ на догоспитальном этапе (рис. 3). Видно, что риск развития первичной конечной точки у пациентов с клинически более тяжелым

течением заболевания был значительно выше (Log Rank между пациентами с клинически более легким течением заболевания и пациентами с клинически более тяжелым течением: $p<0,05$), вне зависимости от факта догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ (Log Rank между приверженными и частично приверженными/не приверженными пациентами с клинически более легким течением заболевания: $p>0,05$; между приверженными и частично приверженными/не приверженными пациентами с клинически более тяжелым течением заболевания: $p>0,05$).

В связи с тем, что данный анализ показал отрицательный результат (отсутствие достоверного влияния догоспитальной приверженности пациентов к посещению ЛПУ на отдаленные исходы ОКС), было решено оценить влияние качества догоспитальной терапии на первичную конечную точку без учета приверженности пациентов к посещению ЛПУ. При проведении логистической регрессии с поправкой на пол и возраст было показано, что догоспитальный прием антиагрегантов, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, антикоагулянтов, блокаторов кальциевых каналов, антиаритмических препаратов, диуретиков (в т.ч. калийсберегающих диуретиков), нитратов не повлиял на развитие первичной конечной точки ($p>0,05$).

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что, как и следовало ожидать, пациенты с клинически более легким течением заболевания имели более благоприятные исходы в отдаленном периоде ОКС, чем пациенты с клинически более тяжелым. При этом отдаленные исходы ОКС не зависели от догоспитальной приверженности пациентов к посещению ЛПУ.

Тяжесть течения заболевания у пациентов регистра ЛИС-3 оценивалась методом многофакторного регрессионного анализа по наличию в анамнезе инфаркта миокарда (до референсного ОКС), гипертонической болезни, фибрилляции предсердий, мозгового инсульта, отсутствию в анамнезе диагностированной ИБС (до референсного ОКС), развитию инфаркта миокарда как исхода референсного ОКС. При этом наибольшей ценностью по данным этого анализа обладало наличие в анамнезе до референсного ОКС инфаркта миокарда (6 баллов), а наименьшей – отсутствие ИБС в анамнезе (1 балл). Примечательно, что сахарный диабет не оказал должного влияния на отдаленный исход ОКС.

Ранее в рамках регистра ЛИС-3 было показано, что приверженность к посещению ЛПУ непосредственно не повлияла на ближайшие исходы ОКС у выживших на стационарном этапе пациентов (развитие инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии как непосред-

ственного исхода ОКС) [18]. Однако был сделан вывод, что приверженность к посещению ЛПУ может влиять на ближайшие исходы ОКС опосредованно через качество терапии, получаемой пациентами на догоспитальном этапе, которое улучшается по мере роста приверженности пациентов к посещению ЛПУ [16–18].

В настоящем исследовании было выявлено, что догоспитальная приверженность к посещению ЛПУ не оказывает прямого влияния не только на краткосрочные [18], но и отдаленные исходы ОКС.

Можно было ожидать, что, аналогично влиянию на краткосрочный прогноз ОКС, приверженность к посещению ЛПУ опосредованно повлияет на отдаленный прогноз болезни через качество догоспитальной терапии. Так, в исследовании ЛИС-1 было показано, что у больных, принимавших до развития ОКС β -адреноблокаторы (с тенденцией к значимости) и ингибиторы АПФ (значимо), показатели смертности в отдаленном периоде были ниже, чем у тех, кто их не принимал [19]. В исследовании ЛИС-3 догоспитальное качество терапии не повлияло на отдаленные исходы ОКС, что, скорее всего, можно объяснить небольшим количеством пациентов, принимавших эти препараты.

Нельзя исключить также, что тяжесть течения ИБС «перевешивала» значимость всех других факторов по влиянию на отдаленные исходы болезни. Возможно, что при включении в исследование большего количества больных, влияние приверженности к посещению ЛПУ на догоспитальном этапе все же проявило бы себя как фактор, способствующий улучшению прогноза болезни.

Возможно также, что, если качество терапии, назначенной в поликлинике до ОКС, в большей степени соответствовало бы современным клиническим реко-

мендациям, факт приверженности к посещению ЛПУ проявил бы себя более четко.

Также нельзя исключить, что на отдаленные исходы могла повлиять приверженность пациентов к лечению и выполнению рекомендаций врача после референсного ОКС. Освещение вопроса изменения приверженности пациентов к посещению ЛПУ планируется нами в следующих публикациях.

Таким образом, по данным проведенных нами исследований, проанализировавших 397 пациентов, включенных в регистр ЛИС-3 за период >1,5 лет (1 год 9 мес), догоспитальная приверженность к посещению ЛПУ явно не проявила себя как положительный фактор, влияющий на краткосрочные и отдаленные исходы ОКС. Скорее всего, это произошло из-за относительно невысокого качества терапии, получаемой пациентами до ОКС, даже среди приверженных к посещению ЛПУ больных.

Заключение

Догоспитальная приверженность пациентов к посещению ЛПУ не повлияла на отдаленные исходы ОКС. Пациенты с клинически более тяжелым течением заболевания имели значительно больший риск развития нежелательных событий на отдаленном этапе ОКС вне зависимости от догоспитальной приверженности к посещению ЛПУ.

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. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2015;37(3):267-315.
3. Kuhl J., Jörneskog G., Wemminger M., et al. Long-term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome and dysglycaemia. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(1):120.
4. Rossini R., Capodanno D., Lettieri C., et al. Long-Term Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2013;112(2):150-5.
5. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovasc Ther Prev.* 2013;12(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9].
6. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
7. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14.
8. George A., Rubin G. Non-attendance in general practice: a systematic review and its implications for access to primary health care. *Fam Pract.* 2003;20(2):178-84.
9. Hamilton W., Round A., Sharp D. Patient, hospital, and general practitioner characteristics associated with non-attendance: A cohort study. *Br J Gen Pract.* 2002;52(477):317-9.
10. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Analysis of the problem of low adherence of patients to attendance at outpatient clinics and cardiorehabilitation programs according to the data from published studies. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015;11(6):618-25 (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(6):618-25].
11. Sharp D.J., Hamilton W. Non-attendance at general practices and outpatient clinics. *BMJ.* 2001;323(7321):1081-2.
12. Smith C.M., Yawn B.P. Factors associated with appointment keeping in a family practice residency clinic. *J Fam Pract.* 1994;38(1):25-9.
13. Bickler C.B. Defaulted appointments in general practice. *J R Coll Gen Pract.* 1985;35(270):19-22.
14. Grudz D.C., Shear C.L., Rodney W.M. Determinants of no-show appointment behavior: the utility of multivariate analysis. *Fam Med.* 1986;18(4):217-20.
15. al-Shammari S.A. Failures to keep primary care appointments in Saudi Arabia. *Fam Pract Res J.* 1992;12(2):171-6.
16. Martsevich S.Yu., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2016;6(134):55-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский Кардиологический Журнал. 2016;134(6):55-60].
17. Martsevich S.Yu., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. Assessment of patients' attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data. *Indian Heart J.* 2017;69(1):105-6.
18. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy 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. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. 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].
19. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;(2):32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013;16(2):32-8].

About the Authors:

Yulia V. Semenova - MD, Graduate Student, State Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko - MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelnyy - MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Moisey L. Ginzburg - MD, PhD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Alexander D. Deev - PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Семенова Юлия Викторовна – аспирант ГНИЦПМ

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

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

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

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

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

Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией

Жанна Давидовна Кобалава, Светлана Вадимовна Виллевалде*,
Имад Ахмадович Мерай, Ольга Ивановна Лукина

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

Цель. Изучить влияние сакубитрил/валсартана по сравнению с валсартаном на натрийурез, диурез, артериальное давление (АД) и уровень биомаркеров у пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании 16 пациентов с АГ получали сакубитрил/валсартан 400 мг 1 р/сут или валсартан 320 мг 1 р/сут в течение 7 дней. Изучена динамика 24-часового диуреза и натрийуреза, фракционной экскреции натрия с мочой, динамика уровня АД, проанализированы растворимые биомаркеры: циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), плазменный мозговой натрийуретический пептид (BNP), средне-региональный предшественник предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном наблюдалась тенденция к более высоким уровням 24-часового натрийуреза в день 1 (21%, $p=0,068$). Фракционная экскреция натрия была достоверно выше на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в день 1 через 6 ч (50%, $p=0,004$) и последующих пробах до 12 ч, наибольший эффект достигался через 2-4 ч после приема препарата (среднее значение 2,08; $p=0,005$). Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном ассоциировалась со значимым увеличением 24-часового диуреза в день 1 (41%, $p<0,05$), однако не в день 7 приема препарата (15%, $p=0,134$). Терапия сакубитрил/валсартаном в отличие от валсартана сопровождалась значимым увеличением 24-часовой экскреции цГМФ с мочой в день 1 (95%, $p<0,001$) и день 7 (83%, $p=0,001$). Сакубитрил/валсартан эффективнее валсартана снижал АД (в день 7 через 12 ч после приема препарата различия составили 13,6 мм рт.ст. ($p=0,004$) для систолического и 6,7 мм рт.ст. ($p=0,03$) для диастолического АД). На фоне лечения сакубитрил/валсартаном отмечалось снижение уровня NT-proBNP и MR-proANP в плазме и преходящее увеличение уровня BNP. Терапия сакубитрил/валсартаном и валсартаном хорошо переносилась и была безопасна.

Заключение. У пациентов с АГ терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном была ассоциирована с преходящим увеличением натрийуреза и диуреза, более выраженным снижением уровня АД и изменениями уровней биомаркеров, отражающих стойкое ингибирование неприлизина и снижение напряжения миокардиальной стенки.

Ключевые слова: сакубитрил/валсартан, натрийурез, диурез, артериальное давление, циклический гуанозинмонофосфат, мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А., Лукина О.И. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3): 370-377. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377>

Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients

Zhanna D. Kobalava, Svetlana V. Villevalde*, Imad A. Meray, Olga I. Lukina
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To study the effect of sacubitril/valsartan compared with valsartan on natriuresis, diuresis, blood pressure (BP) and the level of biomarkers in hypertensive patients.

Material and methods. Hypertensive patients ($n=16$) received sacubitril/valsartan 400 mg QD or valsartan 320 mg QD for 7 days in a double-blind, randomized, cross-over study. The change in 24-hour diuresis and natriuresis, fractional urinary sodium excretion, and BP level have been studied, as well as soluble biomarkers: cyclic guanosine monophosphate (cGMP), plasma brain natriuretic peptide (BNP), mid-regional precursor of the atrial natriuretic peptide (MR-proANP) and the N-terminal precursor of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

Results. The trend toward higher levels of 24-hour natriuresis on Day 1 (21%, $p=0,068$) was found in the sacubitril/valsartan group compared to valsartan one. Fractional sodium excretion was significantly higher in the sacubitril/valsartan group on Day 1 after 6 hours (50%, $p=0,004$) and subsequent samples up to 12 hours; the maximum effect was achieved 2-4 hours after taking the medication (mean value 2.08, $p=0,005$). Sacubitril/valsartan therapy compared with valsartan therapy was associated with a significant increase in 24-hour diuresis on Day 1 (41%, $p<0,05$), but not on Day 7 (15%, $p=0,134$). Sacubitril/valsartan therapy, in contrast to valsartan therapy demonstrated a significant increase in 24 h cGMP urinary excretion on Day 1 (95%, $p<0,001$) and Day 7 (83%, $p=0,001$). Sacubitril/valsartan lowered BP more effectively than valsartan [on Day 7, 12 hours after taking the drug, the differences were 13.6 mm Hg ($p=0,004$) for systolic and 6.7 mm Hg ($p=0,03$) for diastolic BP]. The decrease in the level of NT-proBNP and MR-proANP in plasma and the transient increase in the level of BNP were found in the sacubitril/valsartan group. Both sacubitril/valsartan and valsartan therapies were well tolerated and safe.

Conclusion. Sacubitril/valsartan therapy in hypertensive patients compared with valsartan therapy was associated with transient increase in natriuresis and diuresis, more pronounced decrease in BP and changes in biomarker levels reflecting persistent inhibition of neprilysin and decrease in myocardial wall tension.

Keywords: sacubitril/valsartan, natriuresis, diuresis, blood pressure, cyclic guanosine monophosphate, brain natriuretic peptide.

For citation: Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Lukina O.I. Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):370-377. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): villevalde_sv@rudn.university

Received / Поступила: 09.06.2017

Accepted / Принята в печать: 13.06.2017

Сакубитрил/валсартан – новый препарат, разработанный для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). После приема внутрь диссоциирует на валсартан и пролекарство сакубитрил (молекулу АНУ377), который затем метаболизируется в активный ингибитор неприлизина LBQ657. Препарат относится к группе ингибиторов неприлизина и блокаторов рецептора ангиотензина II (АРНИ), вследствие чего достигается одновременное ингибирование неприлизина (нейтральной эндопептидазы; НЭП) с помощью LBQ657 и блокада рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT_1) с помощью валсартана. Эффекты сакубитрил/валсартана обусловлены усилением эффектов натрийуретических пептидов (НУП) и других субстратов неприлизина и подавлением негативных сердечно-сосудистых и почечных эффектов ангиотензина II. В совокупности это благоприятно отражается на сердечно-сосудистой системе и имеет важное значение для пациентов с ХСН. В исследовании PARADIGM-HF терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом ассоциировалась со значимым снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [1].

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из основных проблем общественного здравоохранения, и по прогнозам ее распространенность в мире увеличится с 972 млн человек в 2000 г. до 1,56 млрд к 2025 г. [2]. Существует непрерывная связь между повышением АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью [3]. Кроме того, неконтролируемая АГ приводит к дезадапционному ремоделированию сердца, что впоследствии способствует развитию ХСН [4,5]. Было показано, что сакубитрил/валсартан обеспечивает более эффективный контроль АД по сравнению с изолированной блокадой AT_1 -рецепторов или плацебо у пациентов с АГ [6-8]. Эти результаты обусловлены новым механизмом действия сакубитрил/валсартана, включая повышение уровня НУП в результате ингибирования неприлизина. НУП играют ключевую роль в регуляции водно-электролитного баланса, объема внутрисосудистой жидкости, тонуса сосудов, способствуя снижению АД и гемодинамической нагрузки на сердце. Кроме того, НУП снижают тонус симпатической нервной системы и ингибируют высвобождение ренина и альдостерона, что приводит к дальнейшему снижению АД и препятствует неблаго-

приятному сердечно-сосудистому ремоделированию [9,10].

В данном исследовании оценивались фармакодинамические эффекты сакубитрил/валсартана у пациентов с АГ. Продemonстрировано транзитное повышение натрийуреза и диуреза, более выраженное снижение АД по сравнению с валсартаном, а также изменение уровня биомаркеров в результате снижения нагрузки на миокард, что может свидетельствовать о потенциальном органопротективном эффекте. Ожидается, что данный механизм обеспечит дополнительные клинические преимущества в дополнение к эффектам блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Материал и методы

Дизайн исследования. Рандомизированное двойное слепое контролируемое с активным препаратом сравнения перекрестное исследование выполнено в Центре изучения новых лекарственных и диагностических препаратов РУДН (Москва, Россия). После скрининга длительностью до 4-х нед и 7-дневного открытого вводного периода терапии валсартаном 320 мг 1 р/сут пациенты были рандомизированы для терапии сакубитрил/валсартаном 400 мг 1 р/сут или валсартаном 320 мг 1 р/сут в течение 7 дней. Затем следовал открытый 7-дневный отмывочный период терапии валсартаном 320 мг 1 р/сут, который предшествовал второму двойному-слепому перекрестному 7-дневному периоду (рис. 1).

В исследование были включены пациенты 18 лет и старше с исходными средними значениями систолического АД в положении сидя от 120 до 170 мм рт.ст., получавшие стабильную антигипертензивную терапию в течение 2 мес, но без терапии диуретиками в течение последнего мес, с исходным уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации ($рСКФ$) ≥ 30 мл/мин/1,73 м². В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом 1 типа, недавно перенесенным инфарктом миокарда, получающих диализ, реципиентов почечного трансплантата. Также были включены женщины с сохранной детородной функцией. На протяжении всего периода исследования пациенты были госпитализированы, соблюдали диету с суточным потреблением хлорида натрия около 8,6 г и калия 5 г. Исследуемый препарат пациенты принима-

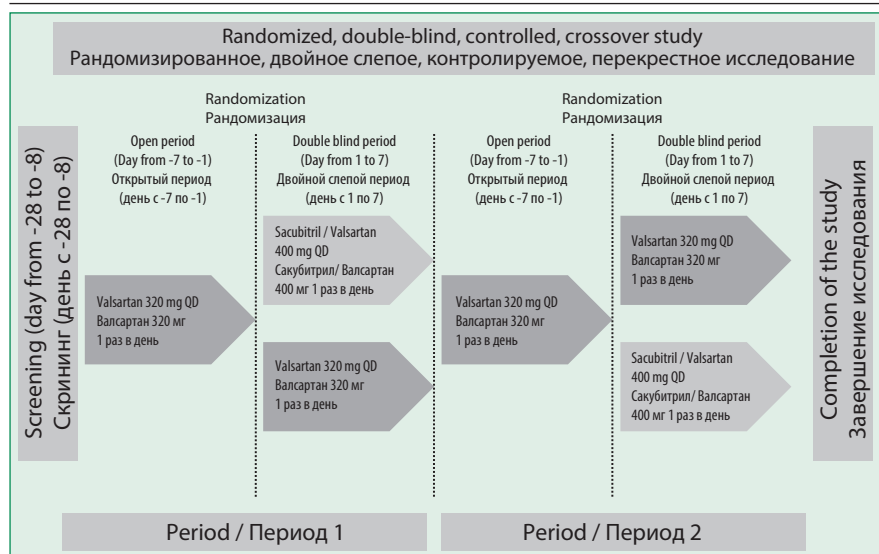


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

ли под наблюдением врача-исследователя 1 р/сут с 200 мл воды с 07:00 до 10:00 утра, в день 1 и день 7 – только с 50 мл воды. На весь период исследования пациенты прекращали прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, прямых ингибиторов ренина. Пациенты продолжали прием необходимой стабильной сопутствующей терапии за исключением диуретиков. Взятие образцов мочи проводилось каждые 24 ч в полипропиленовые контейнеры, хранившиеся в холодильнике при температуре 4-8°C. Взятие образцов проводилось в 1 и 7 дни в следующих интервальных точках: -2-0 ч, 0-4 ч, 4-6 ч, 6-12 ч и 12-24 ч относительно времени приема препарата.

Протокол исследования был одобрен Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Исследование было проведено в соответствии с Международной конференцией по гармонизации руководств по надлежащей клинической практике, этическими принципами Хельсинкской декларации, российскими регуляторными нормами. Все участники дали письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

Оценка фармакодинамики и АД. Изучена динамика 24-часового диуреза и натрийуреза, фракционной экскреции натрия с мочой через 4, 6, 12 и 24 ч после приема сакубитрил/валсартана в день 1 и 7, динамика уровня АД по сравнению с исходным в день 1 и 7. В день 1 и 7 анализировали растворимые биомаркеры: циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), плазменный мозговой натрийуретический пептид (BNP), средне-региональный предшественник предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Биомаркеры исследовали в центральной лаборатории Quest Diagnostics или SGS Cephas с использованием соответствующих наборов и методик.

Уровень цГМФ в моче оценивали с помощью набора R and D Systems (Миннеаполис, Миннесота, США); MR-proANP в плазме - на компактной платформе Kryptor (BRAMHS GmbH, Хеннингсдорф, Германия), BNP и NT-proBNP – с использованием иммуноферментного анализа (Siemens Healthcare, Тэрритаун, Нью-Йорк, США и Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США, соответственно).

Оценка безопасности. Для оценки безопасности регистрировались все нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ (СНЯ) с определением степени тяжести и связи с приемом исследуемого препарата. Кроме того, проводилось регулярное мониторирование гематологических, биохимических показателей крови, мочи, общий осмотр, оценка основных показателей жизнедеятельности и массы тела.

Статистический анализ. Всего было запланировано включить 16 пациентов, из которых 14, как предполагалось, завершат исследование. Несмотря на то, что исследование носило пилотный характер, планируемый размер выборки имел 80% статистическую мощность для выявления достоверной 33% разницы в 24-часовой экскреции натрия на день 1 между группами при 5% частоте ошибки I типа.

Динамика 24-часового диуреза и натрийуреза, уровня АД и биомаркеров по сравнению с исходными значениями анализировали с помощью модели со смешанным эффектом, учитывая лечение, период и последовательность как фиксированные эффекты; исходные показатели как ковариаты; и пациент как случайный фактор. Для всех сравнений были получены среднеквадратические значения с 95% доверительным интервалом (ДИ). Число и процент пациентов с НЯ были перечислены предпочтительными терминами.

Характеристика исследуемой группы. Были включены 16 пациентов, из которых 15 (93,8%) пациентов за-

Table 1. Characteristics of the study group

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
Возраст, лет	59,8±8,1
Женщины, n (%)	9 (56)
Европеоидная раса, n (%)	16 (100)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4±4,7
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,6±9,2
Диастолическое АД, мм рт.ст.	79,3±14,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	103,9±79,5
BNP, пг/мл	36,3±45,5

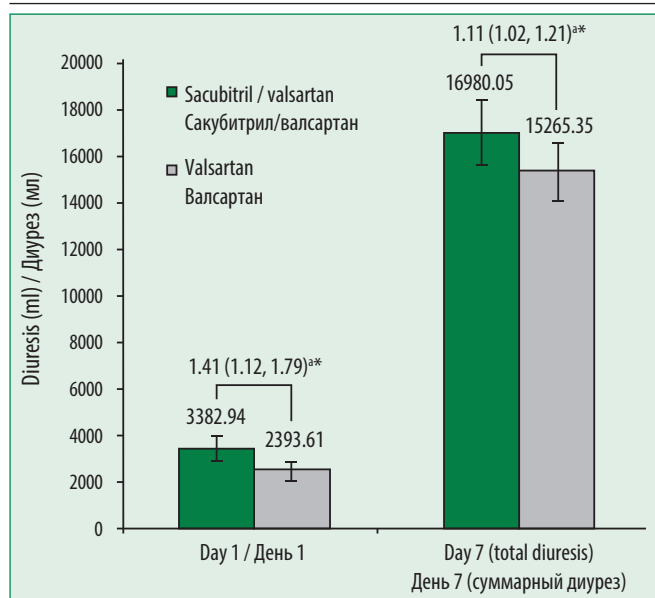


Figure 2. The level of diuresis on Day 1 and total diuresis during 7 days

Рисунок 2. Уровень диуреза в день 1 и суммарного диуреза за 7 дней

* $p < 0.05$ compared to the other group

The mean-square values are indicated; *95% confidence interval

* $p < 0,05$ по сравнению с противоположной группой

Указаны среднееквadraticкие значения; *95% доверительный интервал

вершили исследование. Один пациент отозвал информированное согласие и прекратил участие в исследовании. Все пациенты были представителями европеоидной расы, средний возраст составил 59,8 лет. Исходно средние значения АД составили 139,6/79,3 мм рт.ст., BNP – 36,3 пг/мл, СКФ – 103,9 мл/мин. Другие исходные характеристики приведены в табл. 1.

Результаты фармакодинамического исследования

Влияние сакубитрил/валсартана на диурез. Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном была ассоциирована с более интенсивным диурезом (на 41%; $p < 0,05$) в день 1 (рис. 2). Кроме того, наблюдалось увеличение суммарного диуреза, измеренного в течение всего периода лечения, на 11% ($p < 0,05$). Уровень диуреза на день 7 лечения (15%, $p = 0,13$) достоверно не отличался.

Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез. В обеих группах регистрировалось увеличение натрийуреза в день 1 терапии по сравнению с исходным уровнем. В день 1 в группе сакубитрил/валсартана наблюдалась тенденция к более высокому уровню натрийуреза (на 21%, $p = 0,068$). Также не отмечено достоверных различий по уровню суммарного натрийуреза за 7-дневный период (рис. 3). При оценке экскреции натрия с мочой в определенном временном интервале было заре-

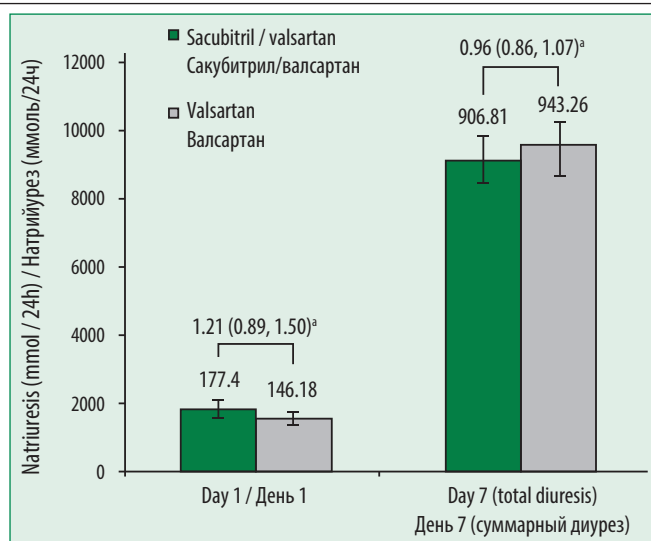


Figure 3. The level of natriuresis on Day 1 and total natriuresis during 7 days

Рисунок 3. Уровень натрийуреза в день 1 и суммарного натрийуреза за 7 дней

The mean-square values are indicated; *95% confidence interval

Указаны среднееквadraticкие значения; *95% доверительный интервал

гистрировано увеличение натрийуреза в группе сакубитрил/валсартана в день 1 (диапазон от 14 до 108%); статистически значимое увеличение в период 2-4 ч [относительный риск (ОР) 2,08; $p = 0,005$], 4-6 ч (ОР 1,53; $p = 0,003$), 0-6 ч (ОР 1,49; $p = 0,003$), 6-12 ч (ОР 1,42; $p = 0,040$) (рис. 4). Значимой разницы между группами по уровню натрийуреза на день 7 не отмечалось.

Влияние сакубитрил/валсартана на фракционную экскрецию натрия. Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном ассоциировалась с увеличением фракционной экскреции натрия в день 1 в течение 12 ч после приема препарата; ($F_{Na} = [UNa \times PCr] / [UCr \times PNa] \times 100$, где UNa, PCr, Ucr и PNa – концентрация натрия в моче, креатинина в плазме, креатинина в моче и натрия в плазме, соответственно). Статистически значимое увеличение наблюдалось в периоде 4 ч ($p < 0,001$), 6 ч ($p < 0,01$) и 12 ч ($p < 0,05$) (рис. 5). Не получено достоверных различий при оценке фракционной экскреции натрия на день 7.

Влияние сакубитрил/валсартана на АД. В группе сакубитрил/валсартана регистрировалось снижение АД по сравнению с исходным уровнем на день 1 и день 7 терапии (рис. 6). Отмечалось статистически значимое снижение АД в день 7 в группе сакубитрил/валсартана по сравнению с группой валсартана (среднееквadraticкие значения [95% доверительный интервал]); день 1: систолическое АД (-7,78 [-16,59; 1,04] мм рт.ст., $p = 0,079$); диастолическое АД (-1,46 [-6,75; 3,83]; $p = 0,562$) и день 7: систолическое АД (-13,59 [-21,91; -5,27] мм рт.ст., $p < 0,05$), диастолическое АД (-6,65 [-12,53; -0,77] мм рт.ст., $p < 0,01$).

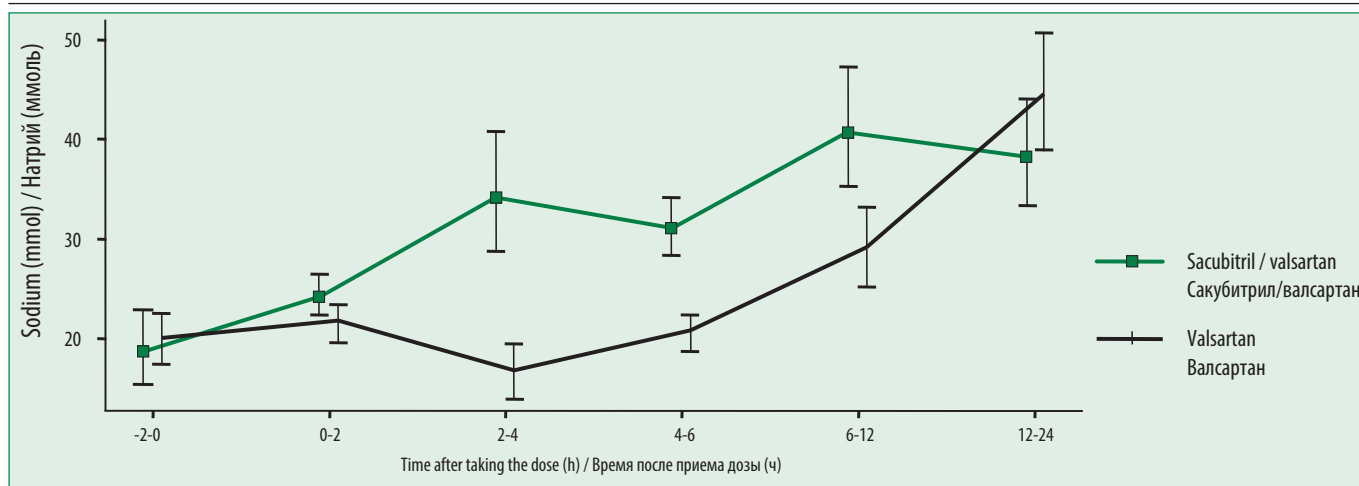


Figure 4. Mean-square values of sodium excretion in urine (mmol) on Day 1 at certain time intervals

Рисунок 4. Среднеквадратические показатели экскреции натрия с мочой (ммоль) в день 1 в определенные временные интервалы

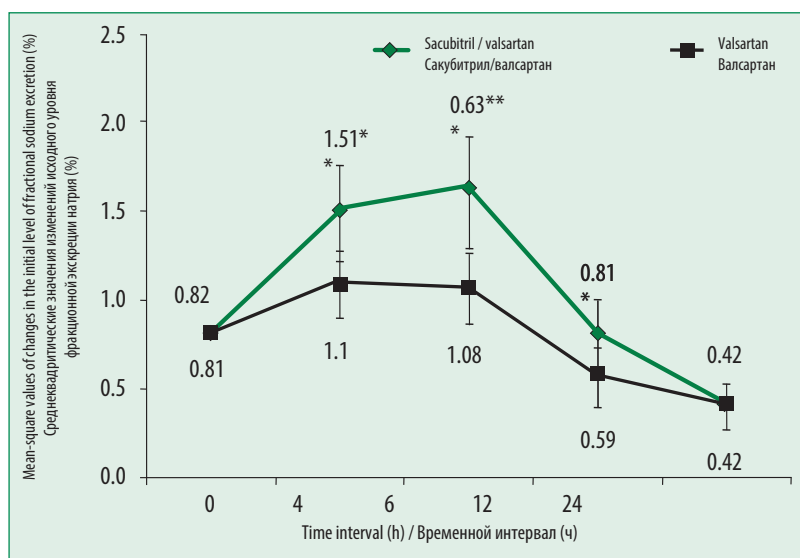


Figure 5. Fractional excretion of sodium on Day 1

Рисунок 5. Фракционная экскреция натрия в день 1

*** $p < 0.01$; ** $p = 0.01$; * $p < 0.05$ compared with the other group

The mean values are indicated initially (0 hours on Day 1) and at other time points; the mean-square values are indicated; 95% confidence interval

*** $p < 0.01$; ** $p = 0.01$; * $p < 0.05$ по сравнению с противоположной группой

Средние значения указаны исходно (0 ч в день 1) и в других временных точках; указаны среднеквадратические значения; 95% доверительный интервал

после приема препарата (различия между группами - 13,31 пмоль/л; $p = 0,001$), а также на 7-й день через 6 ч после приема препарата (разница: - 18,85 пмоль/л, $p = 0,04$). Терапия сакубитрилом/валсартаном приводит к большему снижению по сравнению с исходными значениями уровня MR-proANP на 7-й день по сравнению с 1-м днем (табл. 2).

BNP. В группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой контроля наблюдалось временное увеличение уровня BNP в плазме в 1 день, статистически значимая разница отмечалась в интервале 2 ч и 4 ч после приема препарата ($p = 0,046$ и $p = 0,047$, соответственно). На 7-й день терапии уровень BNP в плазме достоверно не отличался между группами и не отличался в различные интервалы времени после приема препарата, в отличие от показателей 1 дня (табл. 2).

NT-Pro BNP. Уровень NT-proBNP в группе сакубитрила/валсартана был ниже со 2 дня (24 ч) по 7-й день, однако, разница не была статистически достоверной (табл. 2).

Влияние сакубитрил/валсартана на уровень биомаркеров

ЦГМФ. Терапия сакубитрил/валсартаном по сравнению с валсартаном ассоциировалась с примерно двукратным увеличением суточной экскреции ЦГМФ на день 1 и день 7 (геометрическое соотношение между сакубитрил/валсартаном и валсартаном [95% ДИ]; день 1: 1,95 [1,50, 2,53]; день 7: 1,83 [1,34, 2,52]) (табл. 2).

MR-proANP. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном регистрировалось статистически значимое снижение уровня MR-proANP в плазме в 1 день через 6 ч

Безопасность и переносимость

Валсартан и сакубитрил/валсартан, как правило, хорошо переносились пациентами с АГ. Из 16 пациентов, включенных в исследование, у 4 (25%) было зарегистрировано, по крайней мере, одно НЯ. Только один пациент из четырех (6,7%) получал сакубитрил/валсартан и 3 пациента (18,8%) – валсартан. В группе сакубитрил/валсартана в качестве НЯ была зарегистрирована зубная боль, а в группе валсартана – боль в верхних отделах живота, дизурия и головная боль. Все НЯ соответствовали средней степени тяжести, за исклю-

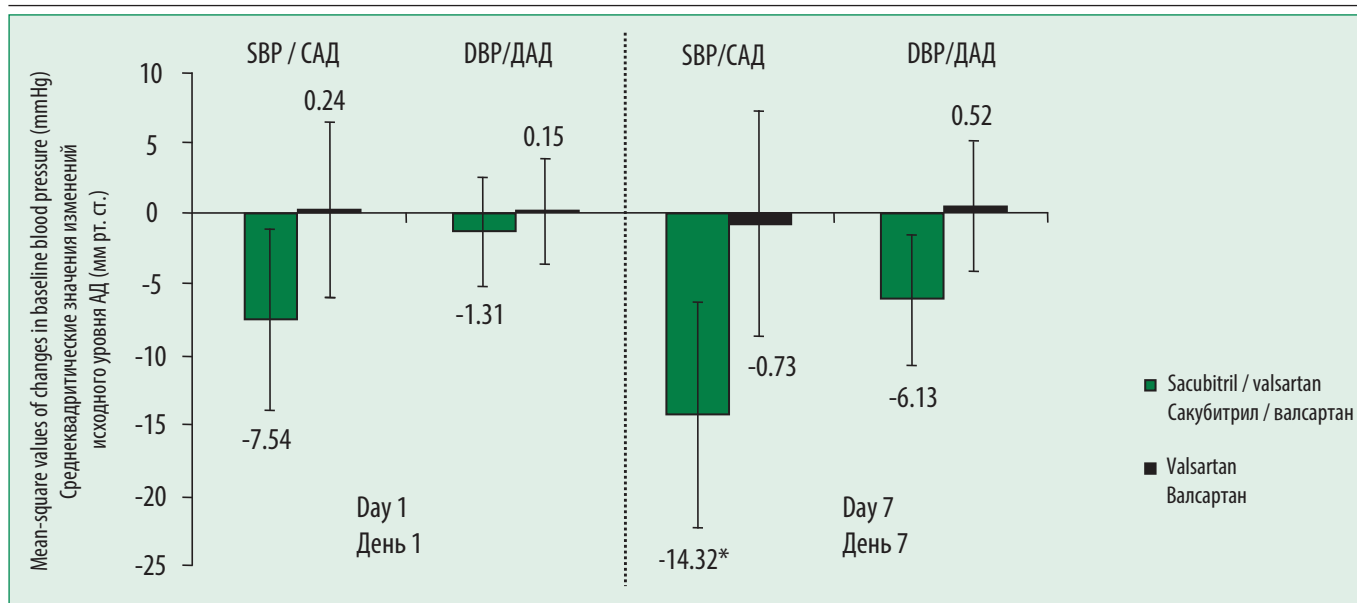


Figure 6. Changes in blood pressure level on Day 1 and Day 7

Рисунок 6. Изменения уровня АД в день 1 и день 7

* $p < 0.01$ compared to the opposite group; 95% confidence interval

SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure

* $p < 0,01$ по сравнению с противоположной группой; 95% доверительный интервал

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

чением дизурии легкой степени. По мнению исследователей, ни одно из НЯ не было связано с исследуемым препаратом, и ни в одном случае не потребовалось прекращения исследуемой терапии. Один пациент выбыл из исследования после отзыва информированного согласия. Не регистрировалось никаких клинически значимых изменений в биохимическом или общем анализе крови, а также в моче. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода или СНЯ.

Обсуждение

В данном исследовании проводилась оценка эффектов сакубитрил/валсартана по сравнению с валсартаном на натрийурез, диурез, АД и динамику уровня биомаркеров у пациентов с АГ. Сакубитрил/валсартан хорошо переносился, и по сравнению с валсартаном приводил к увеличению диуреза, натрийуреза и фракционной экскреции натрия в день 1 и общего диуреза с 1-го по 7-й день терапии. Таким образом, терапия сакубитрил/валсартаном ассоциирована с преходящим повышением натрийуреза и диуреза у пациентов с АГ по сравнению с валсартаном, что соответствует механизму действия сакубитрил/валсартана.

Не регистрировалось статистически значимого различия по уровню суммарного 7-дневного натрийуреза. Это, вероятно, связано с отсутствием стойкого натрийуретического эффекта сакубитрил/валсартана, что отличает его от диуретиков. Данные результаты не являются неожиданными, так как экскреция натрия ре-

гулируется почками, и, возможно, имеет место активация контррегуляторных механизмов, активируемых независимо от действия НУП и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к реабсорбции натрия. Кратковременный натрийуретический эффект может обеспечить клиническое преимущество сакубитрил/валсартана над диуретиками в связи с низким риском гипонатриемии.

В группе сакубитрил/валсартана по сравнению с группой валсартана наблюдалось более эффективное снижение уровня систолического и диастолического АД в динамике на день 1 и день 7 терапии. На фоне терапии валсартаном не отмечалось значимого снижения АД по сравнению с исходным уровнем на день 1 и день 7. Отсутствие дополнительного снижения уровня АД на фоне терапии валсартаном обусловлено тем, что пациенты уже получали валсартан в течение 7 дней в вводном периоде. В большом исследовании фазы 2 у пациентов с АГ ($n = 1328$), терапия сакубитрил/валсартаном в дозе 200 и 400 мг 1 р/сут ассоциировалась со снижением среднего клинического систолического и диастолического АД на 5,3 и 6,3 мм рт.ст. по сравнению с валсартаном в дозе 160 и 320 мг, соответственно ($p < 0,05$) [6].

На фоне терапии сакубитрил/валсартаном отмечалось устойчивое повышение, примерно в 2 раза, экскреции цГМФ с мочой, что свидетельствует о стойком ингибировании неприлизина на протяжении всего периода лечения. Полученные данные демонстри-

Table 2. Change in the level of biomarkers on Day 1 and Day 7

Таблица 2. Динамика уровня биомаркеров на день 1 и день 7

Дни	Сакубитрил/валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ)	Валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ)	Соотношение терапии (Сакубитрил/валсартан vs Валсартан [95% ДИ])	p
цГМФ, (нмоль/24 ч)				
день 1	1085,76 (867,64; 1358,71)	557,53 (448,87; 692,51)	1,95 (1,50; 2,53)	<0,001
день 7	1107,04 (869,95; 1408,76)	603,90 (474,68; 768,30)	1,83 (1,34; 2,52)	0,001
Дни	Сакубитрил/валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ) Динамика по сравнению с исходными показателями	Валсартан среднеквадратические значения (95% ДИ) Динамика по сравнению с исходными показателями	Сравнение терапии Сакубитрил/валсартан против Валсартан (95% ДИ)	p
MR-proANP (пмоль/л) 12 ч				
день 1	-19,77 (-32,56; -6,98)	-15,20 (-27,10; -3,31)	-4,57 (-20,64; 11,51)	0,542
день 7	-23,09 (-35,90; -10,28)	-10,27 (-22,61; 2,06)	-12,82 (-29,98; 4,34)	0,126
BNP (пг/мл) 12 ч				
день 1	85,93 (23,34; 148,52)	8,51 (-48,97; 65,99)	77,41 (-5,33; 160,16)	0,064
день 7	38,45 (-13,98; 90,88)	25,79 (-24,48; 76,06)	12,66 (-59,98; 85,30)	0,722
NT-proBNP (пг/мл) 12 ч				
день 1	61,46 (3,83; 119,09)	33,17 (-22,28; 88,62)	28,29 (-47,77; 104,35)	0,438
день 7	12,22 (-26,18; 50,62)	47,27 (8,85; 85,68)	-35,04 (-89,58; 19,49)	0,198

цГМФ – циклический 3',5'-аденозинмонофосфат; MR-proANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид,
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

руют, что, несмотря на транзиторный натрийуретический и диуретический эффект сакубитрил/валсартана, действие препарата приводит к стойкому повышению уровня ANP и его вторичного мессенджера цГМФ, и, как следствие – к вазодилатации, ингибированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, предотвращению ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Биомаркеры нейрогуморальной регуляции, такие как MR-proANP и NT-proBNP, являются ценными предикторами общей смертности пациентов с АГ [11]. В данном исследовании терапия сакубитрил/валсартаном была ассоциирована со снижением уровня MR-proANP и NT-proBNP в плазме. Так как MR-proANP и NT-proBNP не являются субстратами неприлизина, но их уровень изменяется в ответ на гемодинамические изменения и перегрузку миокарда, снижение их концентрации свидетельствует об уменьшении гемодинамической нагрузки на миокард. Возможно, снижение нагрузки на миокард было связано с увеличением натрийуреза и диуреза и снижением уровня АД, что демонстрирует дополнительные преимущества сакубитрил/валсартана, достигаемые не только за счет блокады рецепторов АТ₁. По данным предыдущего исследования терапия сакубитрил/валсартаном у пациентов с ХСН ассоциировалась с увеличением уровня цГМФ и снижением NT-proBNP в плазме (p<0,01) [12].

На фоне терапии сакубитрил/валсартаном регистрировалось временное увеличение BNP в день 1 лечения, что не наблюдалось в группе терапии валсартаном. Эти результаты свидетельствуют о том, что неприлизин, по крайней мере, в некоторой степени участвует в деградации BNP. На день 7 не отмечалось значимых различий между группами по уровню BNP, что, вероятно, связано с более низкой аффинностью неприлизина к BNP и ограниченной ролью неприлизина в деградации BNP по сравнению с ANP и CNP [13].

Заключение

Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют, что эффекты сакубитрил/валсартана связаны с ингибированием неприлизина и блокадой рецепторов АТ₁, а не только с изолированной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в связи с чем препарат обладает клинически значимым преимуществом в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как АГ и ХСН.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Новartis, что никак не повлияло на собственное мнение авторов.

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

References / Литература

1. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-23.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
4. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
5. Dahlöf B. Valsartan and the renin-angiotensin-aldosterone system: blood pressure control and beyond. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1:S14-S16.
6. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M., et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375:1255-66.
7. Kario K., Sun N., Chiang F.T., et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2014;63:698-705.
8. Voors A.A., Dorhout B., van der Meer P. The potential role of valsartan + AHU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:1041-7.
9. Segura J., Salazar J., Ruilope L.M. Dual neurohormonal intervention in CV disease: angiotensin receptor and Neprilysin inhibition. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:915-25.
10. Mangiafico S., Costello-Boerrigter L.C., Andersen I.A., et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34:886-893c.
11. Cannone V., McKie P.M., Burnett J.C.Jr. Can a cardiac peptide predict mortality in human hypertension? *Hypertension.* 2011;57:670-1.
12. Kobalava Z., Averkov O., Meray I., et al. Natriuretic peptide inhibition in the presence of angiotensin receptor blockade following short-term treatment with LCZ696 in heart failure patients: effect on ANP, BNP, NT-proBNP and cGMP. *Eur Heart J.* 2011;32 (Abstract Supplement):784-5.
13. Potter L.R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011;278(11):1808-17.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Svetlana V. Villevalde - MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Imad A. Meray - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Olga I. Lukina – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Виллевальде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Лукина Ольга Ивановна – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Ремоделирование миокарда под влиянием адреналина в эксперименте

Виктор Робертович Вебер, Светлана Викторовна Жмайлова*,
Марина Павловна Рубанова, Прасковья Михайловна Губская

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

Цель. Изучить структурные изменения в миокарде крыс линии Вистар при однократном введении адреналина.

Материал и методы. В эксперименте на крысах-самцах линии Вистар были изучены структурные изменения в миокарде левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков после однократного введения адреналина.

Результаты. После однократного введения адреналина объемная плотность внеклеточных пространств в миокарде обоих желудочков сначала (через 2 ч) увеличивается, а в последующих контрольных точках снижается ниже контрольных значений. Она остается таковой даже через 1 мес после однократного введения адреналина как в ЛЖ ($3,95 \pm 0,64$ против $6,83 \pm 0,30$ об% в контроле; $p < 0,05$), так и в ПЖ ($4,71 \pm 0,55$ против $6,09 \pm 0,33$ об% в контроле; $p < 0,05$). Объемная плотность коллагена в обоих желудочках увеличивается во всех контрольных точках, причем более значительно через 2 и 24 ч в ПЖ: через 2 ч объемная плотность коллагена составила в ПЖ $25,8 \pm 1,39$ об% против $19,85 \pm 1,50$ об% – в ЛЖ ($p < 0,05$), а через 24 ч – в 1,5 раза выше, чем в ЛЖ ($30,47 \pm 1,98$ об% и $18,47 \pm 1,27$ об%, соответственно; $p < 0,05$). Объемная плотность кардиомиоцитов в обоих желудочках под влиянием адреналина значительно уменьшилась, не достигнув значений контрольной серии даже через 1 мес после однократного введения адреналина.

Заключение. После однократного введения адреналина в миокарде обоих желудочков крыс развиваются выраженные структурные изменения уже через 2 ч после введения препарата, и сохраняются в течение суток, при этом отмечается асинхронность структурного ремоделирования ЛЖ и ПЖ. Полного регресса морфологических изменений в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ не происходит даже через 1 мес после однократного введения адреналина. Высокие значения плотности коллагена, которые наблюдаются в обоих желудочках при моделировании острого адренергического стресса, дают возможность предположить, что введение адреналина запускает механизмы фиброгенеза миокарда, которые продолжают, несмотря на прекращение воздействия препарата.

Ключевые слова: миокард, левый желудочек, правый желудочек, адреналин, ремоделирование.

Для цитирования: Вебер В.Р., Жмайлова С.В., Рубанова М.П., Губская П.М. Ремоделирование миокарда под влиянием адреналина в эксперименте. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):378-382. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-378-382>

Effect of Epinephrine Administration on Myocardial Remodeling in Experimental Study

Victor R. Veber, Svetlana V. Zhmailova*, Marina P. Rubanova, Praskovya M. Gubskaya

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

Aim. To study structural changes in the myocardium of Wistar rats after a single administration of epinephrine.

Material and methods. Structural changes in male Wistar rat's left (LV) and right (RV) ventricle myocardium after a single injection of epinephrine were studied.

Results. The density of extracellular spaces in both LV and RV myocardium increases first after single epinephrine injection (after 2 hours), and then decreases below reference values in the next control points. It remains so even after 1 month after a single injection of epinephrine in both the LV (3.95 ± 0.64 vs 6.83 ± 0.30 vol% in the control group; $p < 0.05$) and RV (4.71 ± 0.55 vs 6.09 ± 0.33 vol% in the control group; $p < 0.05$). The density of collagen fibers in both ventricles increases in all the control points, and more significantly in the RV than in the LV after 2 and 24 hours. After 2 hours the density of collagen fibers in the RV was 25.8 ± 1.39 vs 19.85 ± 1.50 vol% in the LV ($p < 0.05$), and after 24 hours it is 1.5 times higher – 30.47 ± 1.98 vs 18.47 ± 1.27 vol%, respectively, ($p < 0.05$). The cardiomyocytes density in both ventricles decreases considerably without reaching control values even in 1 month after a single injection of epinephrine.

Conclusion. Severe structural changes develop after single administration of epinephrine in both ventricles rat's myocardium within 2 hours and persist during the first day. At that structural remodeling of the LV and RV ventricles is asynchronous. Complete regression of morphological changes in the myocardium both LV and RV does not occur even after 1 month after a single injection of epinephrine. The high values of collagen fibers density, that are observed in both ventricles in acute adrenergic stress model, make it possible to assume that single administration of epinephrine triggers myocardial fibrogenesis mechanisms, which are continuing despite the cessation of drug exposure.

Keywords: myocardium, left ventricle, right ventricle, epinephrine, myocardial remodeling.

For citation: Veber V.R., Zhmailova S.V., Rubanova M.P., Gubskaya P.M. Effect of Epinephrine Administration on Myocardial Remodeling in Experimental Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):378-382. (In Russ). DOI: [10.20996/1819-6446-2017-13-3-378-382](http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-378-382)

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): svetlana.zhmailova@novsu.ru

Received / Поступила: 12.09.2016

Accepted / Принята в печать: 13.09.2016

Катехоламины широко используются в практическом здравоохранении при оказании неотложной помощи. При этом остаются недостаточно изученными вопросы влияния этих препаратов на структурное состояние сердечно-сосудистой системы. В клинике мы, в основном, оцениваем функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, косвенно отражающие структурное ремоделирование. Прижизненная оценка структурно-функционального состояния миокарда у человека в клинических условиях чрезвычайно сложна, поэтому многие вопросы, касающиеся изменений сердца при заболеваниях кардиологического профиля, изучаются в экспериментах на животных. В ряде экспериментальных работ показано, что катехоламины могут вызывать развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) даже в дозах, не повышающих уровень артериального давления (АД) [1,2]. В культуре миокардиальных клеток также было показано, что норадреналин стимулирует их рост через альфа-адренорецепторы [2]. Вместе с тем снижение уровня норадреналина в плазме крови под влиянием метилдопы способствует уменьшению гипертрофии миокарда ЛЖ независимо от степени снижения АД [3]. Показано [4,5], что краткосрочное введение низких доз адреналина приводит к увеличению интенсивности люминесценции адренергических нервных структур сердца крыс, а при длительном введении отмечено появление участков миокарда с преобладанием дистрофических и даже деструктивных процессов, которые могут влиять на сократимость сердца. При этом в основном изучаются трофические эффекты катехоламинов на ЛЖ, тогда как их влияние на правый желудочек (ПЖ) практически не исследовано, мало изученным остается вопрос о влиянии катехоламинов на ультраструктуру миокарда.

Известно также, что самые ранние проявления ремоделирования миокарда возникают во внеклеточном матриксе [6]. Состав внеклеточного матрикса во многом определяет механические свойства миокарда и в систолу, и в диастолу. Избыточное накопление коллагена во внеклеточном матриксе – ключевой компонент в развитии диастолической дисфункции [7].

Цель исследования – изучить структурные изменения в миокарде крыс линии Вистар при однократном введении адреналина.

Материал и методы

Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе. Животные содержались в помещении с температурой воздуха 22°C с 12-часовым циклом свет/темнота и имели свободный доступ к воде и пище.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (директива

86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и в приказе МЗиСР от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

В первой серии эксперимента 20 крысам-самцам линии Вистар интраперитонеально однократно вводился α, β -адреномиметик адреналин (действующее вещество эпинефрин) из расчета 50 мкг/кг. Доза препарата была максимальной терапевтической для человека в пересчете на кг массы тела. Главным условием было отсутствие при данной дозе препарата некроза кардиомиоцитов. Через 2 ч (5 крыс), 6 ч (5 крыс), 24 ч (5 крыс) после введения препарата под эфирным наркозом проводилась декапитация и забор материала на исследование. Еще 5 крыс после однократного введения адреналина в течение 1 мес содержались в обычных условиях без медикаментозных и стрессовых воздействий, после чего под эфирным наркозом им также проводилась декапитация и забор материала на исследование.

Контрольную серию составили крысы, сопоставимые по возрасту и массе (200 ± 20 гр). Крысы контрольной серии содержались в отдельном помещении и не подвергались никаким медикаментозным и стрессовым воздействиям.

Кусочки миокарда ЛЖ и миокарда ПЖ фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике с последующим изготовлением срезов ткани толщиной 4 мкм. Парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином по Ван-Гизону, исследовались с использованием светооптического бинокулярного микроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss, Германия). С помощью сетки Г.Г. Автандилова [8] проводилась морфометрия в 45 полях зрения в каждом желудочке в каждой серии эксперимента. Оценивалась объемная плотность (в объемных процентах, об%) внеклеточного пространства (ВКП), кардиомиоцитов (КМЦ) и коллагена.

Вариационные ряды данных были подвергнуты предварительной проверке на нормальность распределения с применением теста Колмогорова-Смирнова. В связи с выявлением нормального характера распределения статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

Под влиянием однократного введения адреналина в миокарде экспериментальных животных были выявлены значительные морфологические изменения как в ЛЖ, так и в ПЖ. В миокарде ЛЖ через 2 ч после

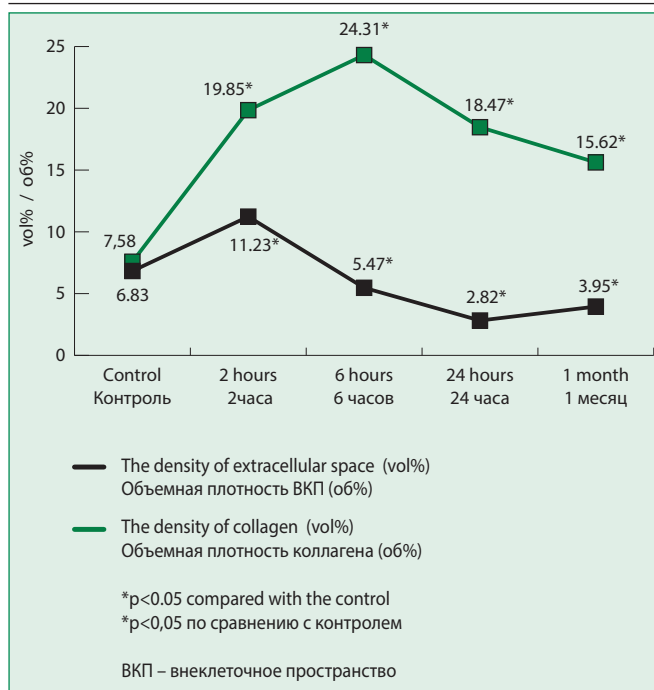


Figure 1. Changes in the density of extracellular space and collagen in the left ventricular myocardium after a single epinephrine injection

Рисунок 1. Изменение объемной плотности внеклеточного пространства и коллагена в миокарде левого желудочка после однократного введения адреналина

введения адреналина в 2 раза увеличилась объемная плотность ВКП (рис. 1) – с $6,83 \pm 0,30$ об% в контроле до $11,23 \pm 1,39$ об% ($t=-3,41$; $p=0,0001$). Объемная плотность коллагена (рис. 1) увеличилась с $7,58 \pm 0,67$ об% в контроле до $19,85 \pm 1,50$ об% ($t=-8,351$; $p=0,0001$), то есть более, чем в 2 раза. Наряду с этим наблюдались изменения объемной плотности КМЦ (рис.

2) – происходило ее снижение с $77,87 \pm 1,41$ об% в контроле до $67,07 \pm 1,87$ об% ($t=5,7$; $p=0,0001$). Выраженные морфологические изменения можно объяснить отеком внеклеточного пространства и коллагена, возникающим через 2 ч после введения адреналина.

Через 6 ч (рис. 1) после однократного введения адреналина структурные изменения нарастали: объемная плотность ВКП значительно уменьшилась по сравнению с контрольной точкой 2 ч и составила $5,47 \pm 0,29$ об% ($t=3,03$; $p=0,003$), плотность коллагена продолжала нарастать до $24,31 \pm 1,96$ об% ($t=-10,41$; $p=0,0001$), а плотность КМЦ составила $65,74 \pm 1,37$ об% ($t=7,3$; $p=0,0001$).

Через 24 ч (рис. 1) после однократного введения адреналина объем ВКП составил $2,82 \pm 0,47$ об%, что достоверно ниже значений контрольной серии ($t=10,07$; $p=0,0001$). Объемная плотность коллагена (рис. 1) заметно снизилась по сравнению с контрольной точкой 6 ч и достигла $18,47 \pm 1,27$ об% ($t=-2,79$; $p=0,007$), но оставалась в 2 раза выше значений контрольной серии ($t=-8,47$; $p=0,0001$). Объемная плотность КМЦ (рис. 2) по сравнению с контрольной точкой 6 ч увеличилась до $71,96 \pm 1,48$ об%, оставаясь значимо ниже значений контрольной серии ($t=4,82$; $p=0,0001$). Значительное уменьшение объемной плотности ВКП можно объяснить активно текущим фибротическим процессом в экстрацеллюлярном матриксе.

Через 1 мес (рис. 1) после однократного введения адреналина объемная плотность ВКП в миокарде ЛЖ оставалась достоверно (в 1,5 раза) ниже исходных значений – $3,95 \pm 0,64$ об% (против $6,83 \pm 0,30$ об% в контрольной серии; $t=6,31$; $p=0,0001$). Объемная плотность коллагена значимо превышала контрольные значения (в 2 раза), и составила $15,62 \pm 1,88$ об%

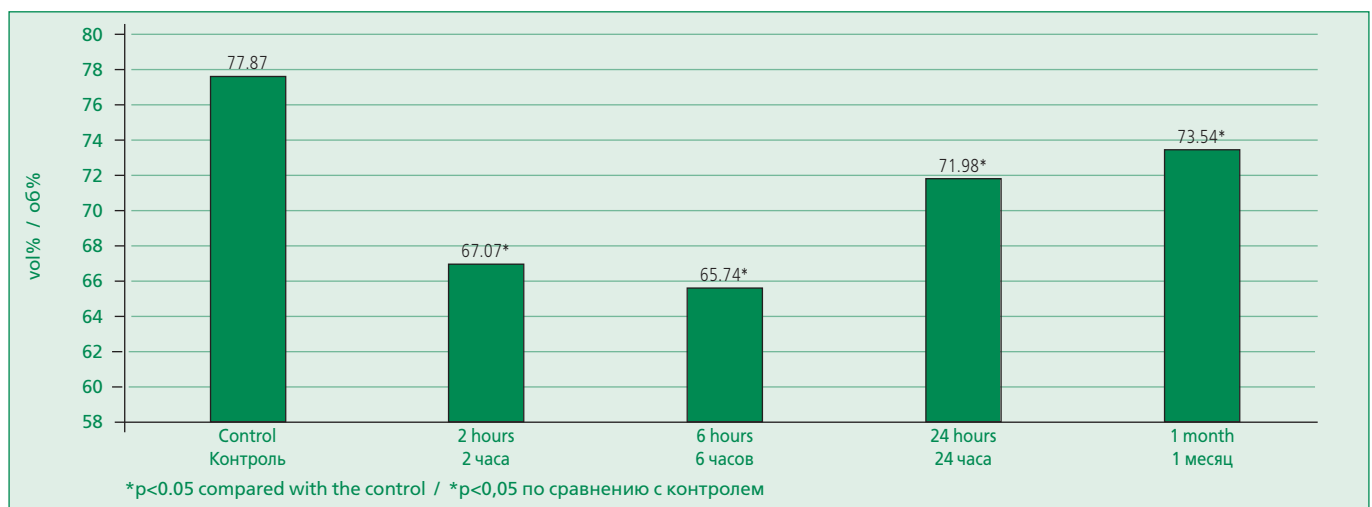


Figure 2. Change in the volume density of cardiomyocytes in the myocardium of the left ventricle at 2, 6, 24 hours and 1 month after a single epinephrine injection

Рисунок 2. Динамика объемной плотности кардиомиоцитов в миокарде левого желудочка через 2, 6, 24 ч и 1 мес после однократного введения адреналина

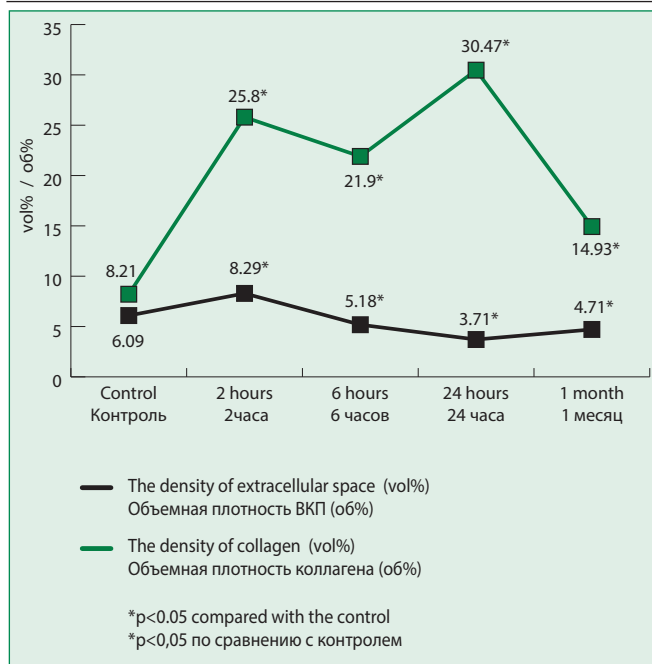


Figure 3. Change in volume density (vol%) of extracellular matrix and collagen in the right ventricular myocardium after a single epinephrine injection
Рисунок 3. Изменение объемной плотности (об%) ВКП и коллагена в миокарде правого желудочка после однократного введения адреналина

($t=-5,52$; $p=0,0001$), а плотность КМЦ (рис. 2) оставалась значимо ниже значений контрольной серии ($73,54 \pm 1,83$ об% и $77,87 \pm 1,41$ об%, соответственно; $t=2,92$; $p=0,0045$).

Выявленные изменения свидетельствуют о том, что даже однократное введение адреналина может вызывать значительные структурные изменения в миокарде ЛЖ, проявляющиеся развитием выраженного фиброза.

В миокарде ПЖ (рис. 3), так же, как и в ЛЖ, уже через 2 ч после однократного введения адреналина выявлено значимое увеличение плотности ВКП с $6,09 \pm 0,33$ об% до $8,29 \pm 0,80$ об% ($t=-2,74$; $p=0,008$). Объемная плотность коллагена возросла в 3 раза с $8,21 \pm 3,04$ об% в контрольной серии до $25,8 \pm 1,39$ об% ($t=-13,14$; $p=0,0001$). Наблюдалось также уменьшение объемной плотности КМЦ (рис. 4) с $80,45 \pm 1,68$ об% в контроле до $60,78 \pm 1,56$ об% через 2 ч после введения адреналина ($t=12,08$; $p=0,0001$). Настолько значительное уменьшение плотности КМЦ в ПЖ, вероятно, связано с увеличением объемной плотности внеклеточного матрикса в основном за счет отека коллагена.

Структурные изменения в ПЖ были наиболее выражены через 24 ч после введения адреналина (рис. 3,4). Объемная плотность ВКП достигла значений почти в 2 раза ниже контрольной серии – $3,71 \pm 0,26$ об% ($t=5,02$, $p=0,0001$). При этом объемная плотность коллагена составила $30,47 \pm 1,98$ об%, и превысила значения контрольной серии почти в 4 раза ($t=-12,26$; $p=0,0001$), а объемная плотность КМЦ достигла своего минимума за весь период эксперимента – $59,42 \pm 1,44$ об%. Стоит отметить, что объемная плотность коллагена в контрольной точке 24 ч была значимо выше, чем в ЛЖ ($18,47 \pm 1,27$ об%; $t=-5,13$, $p=0,0001$), а объемная плотность КМЦ в ПЖ – ниже, чем в данной контрольной точке в ЛЖ ($71,96 \pm 1,48$ об%; $t=6,73$; $p=0,0001$).

Через 1 мес после однократного введения адреналина в миокарде ПЖ, как и в ЛЖ объем ВКП оставался достоверно ниже значений контрольной серии, и составил $4,71 \pm 0,55$ об% ($t=2,58$, $p=0,012$). Кроме того, в 2 раза выше значений контрольной серии сохранялась объемная плотность коллагена ($14,93 \pm 0,83$ об%; $t=-5,92$, $p=0,0001$), а объемная плотность КМЦ

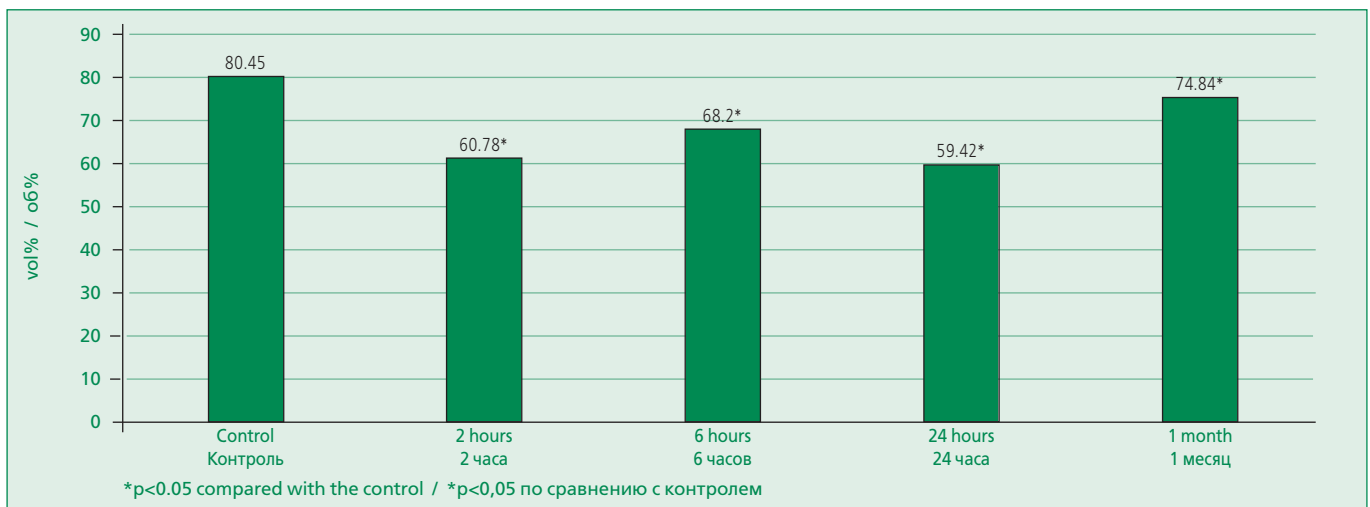


Figure 4. Change in the volume density of cardiomyocytes in the right ventricular myocardium at 2, 6, 24 hours and 1 month after a single epinephrine injection
Рисунок 4. Динамика объемной плотности кардиомиоцитов в миокарде ПЖ через 2, 6, 24 ч и 1 мес после однократного введения адреналина

была значимо ниже исходных значений, и составила $74,84 \pm 1,29$ об% ($t=4,13$, $p=0,0001$).

Обсуждение

Динамика морфологических изменений под влиянием адреналина в левом и правом желудочках, несмотря на однонаправленность, имеет свои особенности. Прежде всего, это касается плотности коллагена. Увеличение плотности коллагена в ПЖ было более выражено, чем в ЛЖ через 2 и 24 ч после введения препарата: в контрольной точке 2 ч объемная плотность коллагена в ПЖ составила $25,8 \pm 1,39$ об% против $19,85 \pm 1,50$ об% в ЛЖ ($t=-2,92$; $p=0,005$), а через 24 ч в ПЖ объемная плотность коллагена в ПЖ была в 1,5 раза выше, чем в ЛЖ ($30,47 \pm 1,98$ об% и $18,47 \pm 1,27$ об% соответственно; $t=-5,13$; $p=0,0001$). Таким образом, можно говорить об асинхронности развития структурных изменений в ЛЖ и ПЖ после однократного введения адреналина.

Согласно полученным результатам полного регресса морфологических изменений в миокарде как ЛЖ, так и ПЖ, развившихся после введения адреналина, не происходит. Высокие значения плотности коллагена, которые наблюдаются в обоих желудочках через 1 мес после моделирования острого адренергического стресса, дают возможность предположить, что острый стресс запускает ме-

ханизмы фиброгенеза миокарда, которые продолжают-ся, несмотря на прекращение воздействия препарата.

Заключение

Результаты исследования показали, что однократное введение адреналина вызывает структурное ремоделирование миокарда обоих желудочков. Развитие выраженного фиброза в миокарде крыс под влиянием адреналина позволяет предположить, что и введение адреналина в клинике, видимо, может запускать процесс ремоделирования внеклеточного матрикса, приводящего к выраженному фиброзу миокарда. Неравномерное поражение левого и правого желудочков сердца, вероятно, может привести к асинхронизму в работе правых и левых отделов сердца, и стать, кроме всего прочего (повышение риска развития сердечной недостаточности, ухудшение коронарного кровообращения), причиной развития тяжелых, возможно, фатальных нарушений ритма.

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. Laks M.N., Morady F. Norepinephrine the myocardial hypertrophy hormone. Am Heart J. 1976;91: 674-5.
2. Simpson P. Norepinephrin – stimulated hypertrophy of cultured rate myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response. J Clin Invest. 1983;72:732-8.
3. Fouad F.M., Tarazi R.C., Ferrario C.M. et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. Am J Physiol. 1982;246:838-42.
4. Lai K.B., Sanderson J.E., Yu C.M. The regulatory effect of norepinephrine on connective tissue growth factor (CTGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in cultured cardiac fibroblasts. Int J Cardiol. 2013;163(2):183-9.
5. Aranguiz-Urroz P., Canales J., Copaja M., et al. Beta(2)-adrenergic receptor regulates cardiac fibroblast autophagy and collagen degradation. Biochim Biophys Acta. 2011;1812(1):23-31.
6. Ovchinnikov A.G., Baldina O.N., Serbul V.M., Ageev F.T. Aldosterone - one of the main factors stimulating fibrosis. Can you deal with it? Atmosphere. Kardiologija. 2005;3:12-9. Russian [Овчинников А.Г., Балдина О.Н., Сербул В.М., Агеев Ф.Т. Альдостерон – один из основных факторов стимуляции фиброза. Можно ли с этим бороться? Атмосфера. Кардиология 2005;3:12-9].
7. Weber K.T., Janicki J.S., Shroff S. et al. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles. Am J Cardiol. 1981;47:685.
8. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow: Medicine; 1990. (In Russ.) [Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина; 1990].

About the Authors:

Victor R. Veber - MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Rector of Yaroslav-the-Wise Novgorod State University

Svetlana V. Zhmailova - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Additional Vocational Education and Out-Patient Therapy, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University

Marina P. Rubanova - MD, PhD, Professor, Chair of Additional Vocational Education and Out-Patient Therapy, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University

Praskovya M. Gubskaya - MD, PhD, Doctoral Candidate, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University

Сведения об авторах:

Вебер Виктор Робертович – д.м.н., профессор, академик РАН, ректор Новгородского государственного университета

Жмайлова Светлана Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета

Рубанова Марина Павловна – д.м.н., профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета

Губская Прасковья Михайловна – к.м.н., докторант Новгородского государственного университета

Блокаторы рецепторов ангиотензина с плеiotропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии

Валерий Иванович Подзолков, Михаил Владимирович Писарев*

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

Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – один из важнейших механизмов реализации сердечно-сосудистого континуума. Рассматривается роль, которую блокаторы рецепторов ангиотензина играют в достижении целевых цифр артериального давления и снижении сердечно-сосудистого риска. Освещается значение плеiotропных свойств блокаторов рецепторов ангиотензина (в частности, активации гамма рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами – PPAR- γ) в ведении больных с инсулинорезистентностью, ожирением, дислипидемией. Обсуждается доказательная база применения телмисартана как препарата, обладающего плеiotропным действием, у больных с артериальной гипертензией и сочетанными заболеваниями (сахарный диабет, ожирение, нарушение функции почек).

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину, телмисартан, артериальная гипертензия, ангиотензин II, сердечно-сосудистый континуум.

Для цитирования: Подзолков В.И., Писарев М.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина с плеiotропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):383-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390>

Angiotensin Receptor Blockers with Pleiotropic Properties: a New Standard in Cardiovascular Risk Management and Treatment of Hypertension

Valery I. Podzolkov, Mikhail V. Pisarev*

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

An increase in the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system is one of the most important mechanisms for the realization of the cardiovascular continuum. The role that angiotensin receptor blockers play in achieving target figures of blood pressure and reducing cardiovascular risk is discussed. The importance of pleiotropic properties of angiotensin receptor blockers (in particular, activation of peroxisome proliferator-activated receptors gamma – PPAR- γ) in the management of patients with insulin resistance, obesity, dyslipidemia is also covered. The evidence base for the use of telmisartan as a drug with pleiotropic effect in patients with arterial hypertension and associated diseases (diabetes mellitus, obesity, renal dysfunction) is discussed.

Keywords: angiotensin receptor blockers, telmisartan, hypertension, angiotensin II, cardiovascular continuum.

For citation: Podzolkov V.I., Pisarev M.V. Angiotensin Receptor Blockers with Pleiotropic Properties: a New Standard in Cardiovascular Risk Management and Treatment of Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):383-390. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390

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

Введение

По данным крупных эпидемиологических исследований болезни системы кровообращения составляют 18,8% в общей структуре заболеваний в России, прочно занимая первое место вот уже в течение более чем 40 лет [1]. На долю болезней сердечно-сосудистой системы приходится более чем 50% всех смертей в России [1]. У лиц трудоспособного возраста, от состояния здоровья которых напрямую зависит благосостояние нации, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются

ся причинами более трети всех смертей. Можно также говорить о «сверхсмертности» мужчин (уровень их смертности от болезней системы кровообращения в целом превышает таковой у женщин в 4,7 раза).

Несмотря на снижение смертности от ССЗ в РФ в последние годы, этот показатель на 100000 населения среди мужчин и женщин существенно выше, чем в странах Евросоюза (573 против 81 и 173 против 28, соответственно) [2].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – главный фактор риска развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового ин-

Received / Поступила: 30.05.2017
Accepted / Принята в печать: 01.06.2017

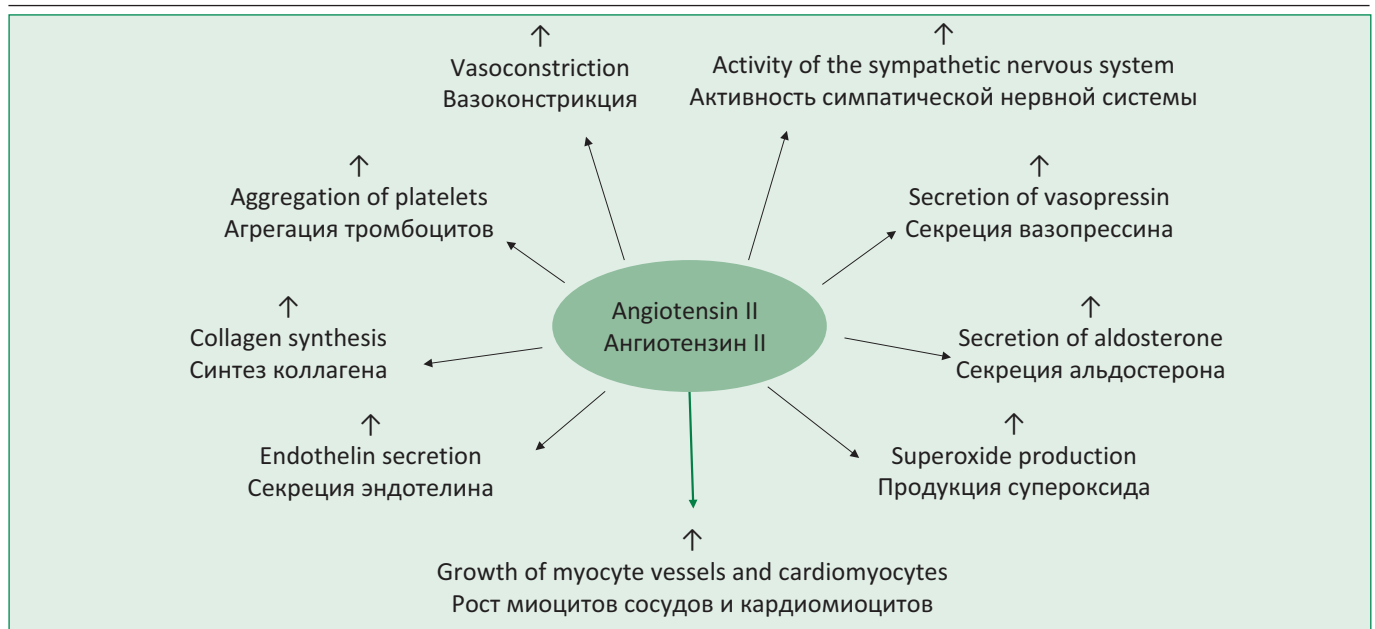


Figure 1. Effects of angiotensin II on the cardiovascular system (adapted from [7])

Рисунок 1. Эффекты, оказываемые на сердечно-сосудистую систему ангиотензином II (адаптировано из [7])

сульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность АГ в России неуклонно растет, и составляет (по данным исследования ЭССЕ-РФ, 2014) 44% [3].

Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и более низкая в сравнении с другими развитыми странами продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ и ассоциированных клинических состояний для нашей страны.

Показано, что в России более чем у 90% больных АГ имеется гиперхолестеринемия, а 50% амбулаторных пациентов с АГ имеют сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН, у 20% выявляют сахарный диабет (СД) [4]. В связи с этим в настоящее время АГ рассматривают не как изолированный фактор риска ССЗ, а как часть комплекса неблагоприятных воздействий.

Артериальная гипертензия – одно из начальных звеньев сердечно-сосудистого континуума (ССК), в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Концепция ССК предполагает непрерывное развитие патологического процесса от факторов риска к ремоделированию сердца, формированию ХСН и, в конечном итоге, к гибели больного. Возможны и более короткие пути эволюции континуума, ключевую роль в которых играют гипертонические изменения сердца («гипертонический каскад» ССК): диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), нарушения ритма сердца, систолическая дисфункция [5].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Активация РААС является одним из ведущих патогенетических механизмов развития и становления АГ за счет возрастания объема циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов. Считается, что гуморальная (циркулирующая) и тканевая (локальная) РААС функционируют параллельно. Тканевая РААС активна в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре. При АГ происходит преимущественная избыточная активация именно локальной РААС, что обуславливает комплексное и одновременное неблагоприятное воздействие ангиотензина (АТ) II на мишени в вышеуказанных структурах.

Основными компонентами РААС являются ренин, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и гормоны АТ I, II и III. Под действием ренина, секретируемого почками, из ангиотензиногена, вырабатываемого в печени, образуется гормон АТ I, трансформирующийся под влиянием АПФ, находящегося в легких, почках и плазме, в АТ II. АПФ также разрушает брадикинин, биологические свойства которого заключаются в стимуляции высвобождения вазодилаторов NO, эндотелиального релаксирующего фактора и простагличина. Ангиотензин II – вазоконстриктор, который повышает АД, стимулирует выработку альдостерона и участвует в развитии атеросклероза за счет воздействия на АТ-рецепторы 1 типа. АТ II индуцирует продукцию трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), который активирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, способствуя развитию воспаления. Кроме того, под его воздействием происходит усиление пролиферации гладкомышечных

клеток стенок артерий мелкого калибра и синтеза экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к ускорению ремоделирования сердечно-сосудистой системы. АТ II непосредственно участвует в активации оксидативного стресса, что в сочетании со стимуляцией выработки интерлейкина-6 и гиперпродукцией вещества мезангиального матрикса приводит к истощению депрессорной системы почек и повышению АД. Активация РААС (за счет уменьшения выработки NO, стимуляции воспаления и оксидативного стресса) играет ведущую роль в развитии эндотелиальной дисфункции – одного из центральных событий в прогрессировании атеросклероза [6]. Многочисленные эффекты, которые оказывает АТII на сердечно-сосудистую систему, суммированы на рис. 1.

Интересно, что рецепторы АТII 2-го типа наиболее выражены в тканях плода и участвуют в их созревании и развитии, а также в процессах регенерации тканей и апоптоза клеток. Кардиоваскулярные эффекты АТII, осуществляющиеся через АТ₂-рецепторы, противоположны эффектам, вызываемым стимуляцией АТ₁-рецепторов. При активации АТ₂-рецепторов наблюдается расширение сосудов, угнетение пролиферации клеток эндотелия [8].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

В патогенезе ССЗ большую роль играют факторы риска (ФР) – различные характеристики, способствующие развитию и прогрессированию этой группы заболеваний. По данным ВОЗ, в развитии преждевременной смертности от ССЗ наиболее существенны три ФР – АГ, курение и гиперхолестеринемия. Существенный вклад вносят СД, ожирение, низкая физическая активность, стресс. По данным крупных эпидемиологических исследований в популяции взрослого населения сочетание двух ФР встречается в 4,3-12,9% случаев, а трех – в 4,8-7,6%. При этом во многих случаях между множественными ФР имеется патогенетическая связь. Классический пример – метаболический синдром, представляющий собой сочетание АГ, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе. Показано, что прогноз развития и течения ССЗ значительно хуже при сочетании нескольких, даже умеренно выраженных ФР по сравнению с одним высоким ФР [9].

Согласно современным представлениям, отраженным в клинических рекомендациях JNC 8 (2014) [10], ESH/ESC (2013) [11] и Российского Медицинского Общества по артериальной гипертензии (2013) [12], главной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и обусловленных ими летальных исходов. Для достижения указанной цели требуется как сниже-

ние АД до целевого уровня, так и коррекция всех модифицируемых факторов риска наряду с профилактикой и замедлением прогрессирования поражения органов-мишеней и лечением ассоциированных заболеваний (СД, ИБС, ХСН и др.).

В связи с вышеизложенным понятна значимость контроля цифр АД на целевом уровне и роль препаратов, непосредственно оказывающих влияние на компоненты РААС (ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину, прямые ингибиторы ренина, антагонисты альдостерона), как основы современной концепции органопroteкции и возможности обратного развития ремоделирования сердца и сосудистой стенки.

Влияние на РААС: возможности блокаторов рецепторов к ангиотензину

Полная картина роли РААС в регуляции работы сердечно-сосудистой системы сформировалась в середине 20-го века, а первые попытки воздействия на активность РААС фармакологическими методами датируются 1971 г., когда D. Pals провел экспериментальные исследования эффективности ингибирования рецепторов АТII аминокислотным соединением 1-Асп-S-Ала-АТII (саларазин) [13]. Препарат блокировал прессорное действие АТII, уменьшал уровень альдостерона в плазме и снижал тонус периферических сосудов. При этом саралазин быстро метаболизировался в организме и существовал только в парентеральной форме, что ограничило его широкое практическое применение. Внимание исследователей переключилось на ингибиторы АПФ, оказавшиеся более перспективными с точки зрения фармакодинамики и удобства применения. Широкое применение этого высокоэффективного и безопасного класса препаратов позволило не только достигать целевых уровней АД, но и благоприятно влиять на сердечно-сосудистые риски путем уменьшения ремоделирования сосудов и миокарда. Препараты указанного класса отличались хорошим профилем переносимости, однако возникавший при их применении сухой кашель, обусловленный нарушением деградации брадикинина, уменьшал приверженность пациентов лечению. Интерес к блокаторам рецепторов к ангиотензину (БРА) возродился, и 1990-е гг. ознаменовались активным введением в клиническую практику пероральных форм препаратов данной группы.

В ходе последующих масштабных клинических испытаний были показаны не только сравнимое по эффективности с ингибиторами АПФ антигипертензивное действие БРА [14], но и их дополнительные преимущества (так называемая «плейотропная активность»). Эти свойства обусловлены тем, что при селективной блокаде АТ₁-рецепторов ангиотензин начинает в большей степени воздействовать на АТ₂-рецепторы, что сопровождается вазодилатацией, угнетением пролиферации

гладкомышечных клеток и натрийуретическим эффектом [15]. Рандомизированные клинические исследования доказали выраженное кардиопротективное действие БРА, обусловленное их способностью восстанавливать нарушенную функцию эндотелия, стимулировать высвобождение оксида азота и простаглицлина за счет снижения деградации брадикинина, обусловленной стимуляцией АТII, уменьшать ремоделирование левого желудочка, активировать систему антиоксидантной защиты, снижать концентрацию мочевой кислоты.

Механизм действия БРА обусловлен воздействием на основные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и симпатическую нервную систему. Препараты данной группы, помимо непосредственной блокады АТ₁-рецепторов сосудов и надпочечников, взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов и препятствуют высвобождению норадреналина в синаптическую щель. Результат – уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, системная вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты. Системной вазодилатации также способствует наблюдаемое при их применении повышение высвобождения NO и подавление его разрушения [6].

Кроме того, на фоне приема большинства БРА не наблюдается «нейрогуморального эффекта ускользания» (иногда развивающееся при использовании ингибиторов АПФ снижение их эффективности с течением времени вследствие активации не-АПФ-зависимого пути синтеза АТII с частичным восстановлением его влияния, в том числе на синтез альдостерона) [16].

Для всех БРА характерен очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к длительному лечению: частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках и в составе комбинированной терапии крайне низка и сопоставима с плацебо [17].

Выявленные в ходе клинических испытаний эффекты БРА позволили внести в список показаний для их использования такие состояния, как диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия (МАУ), ХСН, перенесенный ИМ, ГЛЖ, фибрилляция предсердий, СД, метаболический синдром, кашель при приеме ингибиторов АПФ [18]. Кроме того, недавно в Великобритании к показаниям к применению БРА телмисартана было официально добавлено снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с симптомами атеротромботическими ССЗ.

Современные блокаторы ангиотензиновых (АТ₁) рецепторов являются высокоселективными непептидными соединениями, избирательно блокирующими АТ₁-рецепторы. На международном фармацевтическом

рынке они представлены девятью препаратами: лозартан, эпросартан, кандесартан, олмесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, азилсартан, фимасартан.

По химической структуре БРА делят на:

1) бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);

2) небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);

3) бифениловые нететразоловые соединения (телмисартан);

4) негетероциклические соединения (валсартан).

При общем механизме действия между отдельными представителями класса БРА имеются различия по фармакологической активности, степени связывания с рецепторами, конкурентности, периоду полувыведения и способности воздействия на другие рецепторы (в частности, PPAR-γ). Эти различия обуславливают разные свойства блокаторов ангиотензиновых рецепторов и возможности их применения при заболеваниях, ассоциированных с АГ [19].

Так, некоторые препараты являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан), другие представляют собой пролекарства (олмесартан, лозартан, кандесартан, азилсартан), что следует учитывать при наличии у больного тяжелых хронических поражений печени. Фармакологически активные средства не требуют подбора доз при нарушении функционирования метаболических систем печени.

По способности связываться с АТ₁-рецепторами БРА делят на конкурентные и неконкурентные антагонисты АТII. Лозартан и эпросартан являются конкурентными блокаторами АТ₁-рецепторов, в связи с чем они могут терять связь с АТ₁-рецепторами и становятся малоэффективными («ускользание» антигипертензивного эффекта) при повышении уровня АТII, которое наблюдается при реактивной гиперактивации РААС в ответ на лечение, уменьшение объема циркулирующей крови и др.

Наибольшим периодом полувыведения среди всех БРА (24 ч) обладает телмисартан. Данный препарат также характеризуется быстрым началом действия – в течение 0,5-1 ч [20].

Современная кардиология при лечении АГ и ассоциированных клинических состояний отдает приоритет препаратам, обладающим доказанным влиянием как на уровень АД, так и на поражение органов-мишеней. Внимание клиницистов в связи с этим все чаще обращается на блокаторы ангиотензиновых рецепторов как наиболее современный класс препаратов, обладающих плеiotропными эффектами. Одним из представителей БРА с уникальными дополнительными благоприятными свойствами является телмисартан. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется эффективный дженерик данного вещества, выпускаемый компанией Gedeon Richter (Танидол®).

Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT_1 -рецепторов AT_{II} (наивысшая аффинность среди всех БРА) и снижает уровень альдостерона в плазме крови без ингибирования ренина плазмы крови и АПФ. Мы уже упоминали о длительном периоде полувыведения телмисартана (24 ч) и быстром развитии его действия (0,5–1 ч), что относят к клиническим преимуществам: наличие такого периода полувыведения позволяет уменьшать риск резкого повышения АД в ранние утренние часы и развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [21].

Телмисартан, благодаря замещению липофильной бензимидазольной группы активного метаболита лозартана на имидазольный компонент в структуре его молекулы, обладает наибольшей липофильностью и наилучшей способностью проникать в ткани среди всех БРА. Телмисартан быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна.

Имеется большое количество данных многоцентровых рандомизированных исследований, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана.

В частности, одним из наиболее крупных исследований в этой области стало исследование ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [22]. В двойном слепом рандомизированном исследовании в среднем в течение 56 мес 8576 больных получали рамиприл в дозе 10 мг, 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг, 8502 больных – оба препарата в указанных дозах в дополнение к ранее проводимой терапии.

Первичной конечной точкой выбрали сочетание случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью. В ходе исследования было установлено, что в группе рамиприла частота первичной конечной точки составила 16,5% ($n=1412$), а в группе телмисартана – 16,7% ($n=1423$). Различия между группами оказались недостоверны. Аналогичная тенденция получена и в отношении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой рамиприла была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% против 1,7%; $p<0,001$), синкопальных состояний (0,3% против 0,2%; $p=0,03$) и почечной дисфункции (13,5% против 10,2%; $p<0,001$) [22].

Данное исследование впервые выявило сопоставимость ингибиторов АПФ и БРА в плане влияния на контроль АД и профилактику осложнений у больных с

очень высоким риском их развития. Наряду с этим телмисартан показал лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом: эпизоды сухого кашля в группе телмисартана составили 1,1%, а в группе рамиприла – 4,2% ($p<0,001$), частота ангионевротического отека составила 0,1 и 0,3%, соответственно ($p<0,01$) [22].

Кроме того, на фоне лечения телмисартаном была показана возможность предотвращения развития нарушения толерантности к глюкозе или новых случаев СД 2 типа [22].

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) проводилось для изучения эффективности телмисартана у больных высокого риска, которые не могут принимать ингибиторы АПФ из-за развития побочных эффектов. В исследование были включены 5926 больных, рандомизированных на 2 группы: приема телмисартана 80 мг ($n=2954$) и плацебо ($n=2972$). Первичной конечной точкой в исследовании была сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования составила 56 мес. На фоне терапии телмисартаном АД было ниже по сравнению с плацебо (в среднем на 4,0/2,2 мм рт. ст.). В группе телмисартана было отмечено 465 (15,7%) событий первичной конечной точки в сравнении с 504 (17,0%) событиями в группе плацебо ($p=0,216$). При этом вторичная конечная точка (сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов) оказалась достоверно ниже в группе телмисартана по сравнению с плацебо: 384 (13,0%) против 440 (14,8%); $p=0,048$. Пациенты, принимающие телмисартан, достоверно реже (на 15%) госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам ($p=0,028$) [23]. Результаты исследования TRANSCEND также доказали наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств: при ретроспективной оценке вторичных конечных точек исследования была показана способность телмисартана снижать риск возникновения новых случаев СД 2 типа у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [23].

Известно, что ГЛЖ – независимый фактор риска ИМ и внезапной сердечной смерти у больных АГ. В исследовании TRANSCEND было доказано, что на фоне приема телмисартана у больных АГ наблюдалось значимое снижение индекса массы миокарда ЛЖ. Через 5 лет наблюдения ГЛЖ зарегистрирована у 4,9% при приеме телмисартана и у 7,8% при приеме плацебо ($p<0,001$). Риск развития новых случаев ГЛЖ в группе телмисартана оказался на 37% ниже при сравнении с больными в группе плацебо [23]. Результаты исследования подтверждают целесообразность использо-

вания БРА нового поколения у больных АГ с ГЛЖ для уменьшения массы миокарда левого желудочка.

После подведения итогов вышеуказанных исследований в инструкцию к применению препарата было внесено показание «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний».

Повышение активности РААС способствует развитию гломерулосклероза, усугубляющего течение АГ и ухудшающего возможности контроля АД в связи с развитием хронической болезни почек. Поражение почек становится еще более выраженными при сочетании АГ и СД. Особое значение нефропротективный эффект гипотензивных препаратов имеет на ранних стадиях – при наличии МАУ или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации. В таком случае препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или БРА с внепочечным путем элиминации. Телмисартан – один из наиболее изученных препаратов из группы БРА в отношении возможностей нефропротекции у больных АГ и СД. В исследовании DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД 2 типа [24]. Прогрессирование диабетической нефропатии оценивали по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения за пациентами составил 5 лет. Результаты исследования DETAIL обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме телмисартана. Частота побочных эффектов при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [24].

В исследовании VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus valsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) изучали нефропротективные свойства телмисартана и валсартана по их способности уменьшать протеинурию у больных СД. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии второго антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [25].

В исследовании AMADEO (A comparison of telmisartan versus losartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy) телмисартан был достоверно более эффективен по сравнению с лозартаном в предотвращении прогрессирования протеинурии у больных АГ и СД 2 типа [26].

Исследование INNOVATION (INcipientNtto OVert: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут у больных СД способен предотвращать трансформацию микроальбуминурии в

протеинурию [27]. У 21,2% и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг/сут, соответственно, МАУ регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у пациентов с исходно нормальным уровнем АД [27]. Этот факт указывает на наличие дополнительных нефропротективных механизмов действия телмисартана, не относящихся к снижению АД.

В исследованиях PRISMA I и PRISMA II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis® versus ramipril using ABPM) проводилось сравнение влияния телмисартана в дозе 80 мг и рамиприла в дозе 10 мг на уровень АД в ранние утренние часы. В исследование были включены 1613 пациентов с 1 и 2-й степенью АГ. Достижение целевых значений АГ наблюдалось достоверно чаще у больных, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамиприлом. Контроль АД в ранние утренние часы был более эффективным на фоне приема телмисартана [28].

По данным исследования TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial DYsfunction), телмисартан у больных с диабетической нефропатией, как и рамиприл, улучшал функцию эндотелия почечных сосудов. При этом только телмисартан достоверно снижал сосудистое сопротивление в почках, улучшал почечный кровоток в покое и достоверно повышал уровень адипонектина – цитокина, выделяемого адипоцитами, улучшающего углеводный обмен [29].

Наконец, мета-анализ 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием большого количества больных СД, проведенный Takagi H. и др. (2013), показал эффективность телмисартана в уменьшении протеинурии и предотвращении ее прогрессирования. Препарат значительно снижал экскрецию альбумина и отношение альбумин/креатинин в моче в сравнении с другими БРА, ингибиторами АПФ и препаратами других классов – на 20, 14 и 40%, соответственно [30].

Многочисленные исследования показали, что рецепторы активатора пролиферации пероксисом типа γ (PPAR-γ) играют важную роль в регуляции процессов воспаления, липидного и углеводного обмена, чувствительности тканей к глюкозе, функции эндотелия, тем самым влияя на развитие атеросклероза и СД. При воздействии на эти рецепторы происходит перераспределение свободных жирных кислот из мышц и печени в периферическую жировую ткань и повышение синтеза адипонектина, что повышает чувствительность к инсулину. Противовоспалительные эффекты PPAR-γ заключаются в снижении выработки фактора роста фибробластов, молекул клеточной адгезии, воспалительных цитокинов [31]. Активация PPAR-γ улучшает функцию эндотелия [32], в том числе, у пациентов с СД и поражением почек [29]. Механизм действия широко

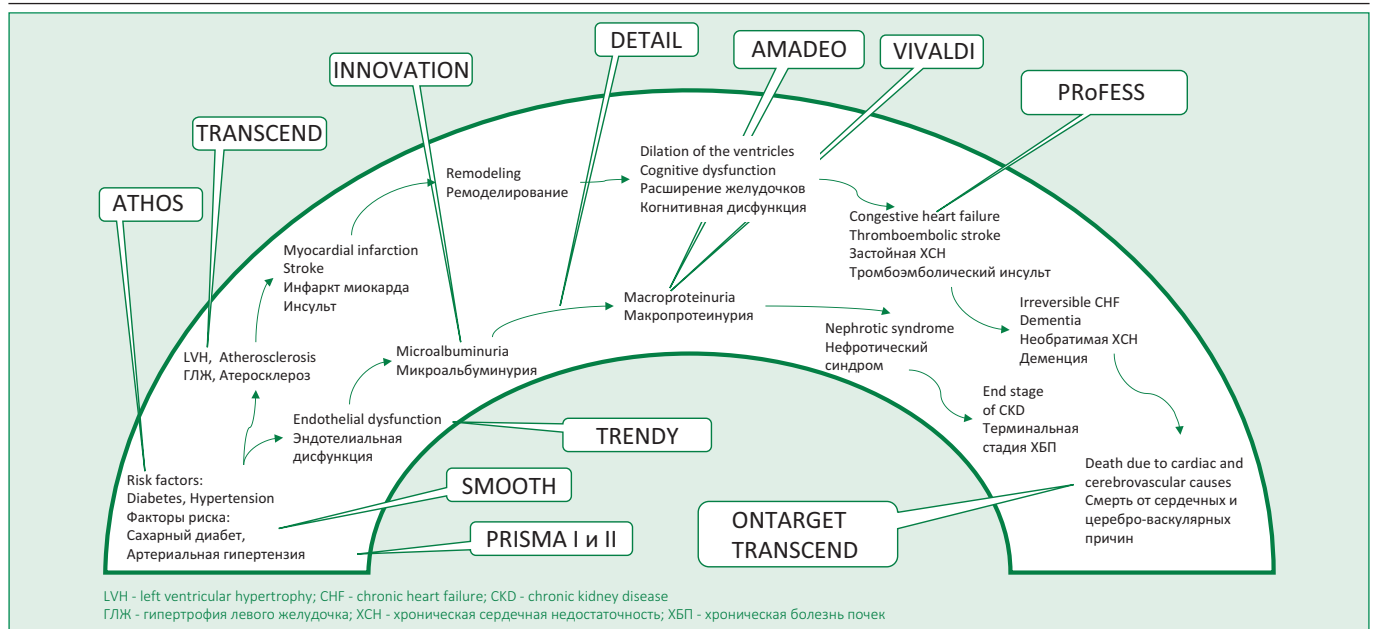


Figure 2. Studies showing the effectiveness of telmisartan's influence on the main links of the cardiovascular continuum (adapted according to [5])

Рисунок 2. Исследования, показавшие эффективность телмисартана в отношении влияния на основные звенья сердечно-сосудистого континуума (адаптировано по [5])

распространенных препаратов для лечения СД 2 типа – тиазолидиндионов – заключается в активации PPAR-γ рецепторов. У БРА также обнаружены такие свойства, однако лишь телмисартан способен активировать PPAR-γ при применении в терапевтических дозах.

Таким образом, телмисартан обладает бифункциональностью (двумя механизмами действия) – селективным блокированием AT₁-рецепторов и частичной активацией PPAR-γ рецепторов. В результате телмисартан оказывает как антигипертензивное действие, так и улучшает метаболические показатели при отсутствии побочных эффектов, присущих тиазолидиндионам. Согласно результатам мета-анализа 8 клинических исследований, телмисартан превосходил другие БРА в отношении снижения уровня глюкозы натощак и повышения концентрации адипонектина. На фоне приема препарата в дозе 80 мг/д отмечалось снижение уровня инсулина в плазме натощак и снижение инсулинорезистентности при оценке по индексу HOMA-IR [33]. Другой систематический обзор 10 рандомизированных исследований с участием 546 пациентов с метаболическим синдромом показал эффективность применения телмисартана в отношении снижения гликемии и инсулинемии натощак, индекса HOMA-IR и концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) [34].

Имеются также данные о том, что применение телмисартана сопровождалось уменьшением уровня сосудистого воспаления, снижением содержания висцерального жира и уровня фактора некроза опухоли (ФНО) α, а также повышением сывороточного адипонектина [35, 36].

Эффективность телмисартана с точки зрения воздействия на основные звенья сердечно-сосудистого континуума по данным наиболее крупных доказательных исследований проиллюстрирована на рис. 2.

Закключение

Пересмотр позиций БРА, предпринятый на основании многочисленных рандомизированных исследований высокого качества, привел к утверждению применения БРА (в частности, телмисартана) для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с высоким риском ССЗ. Телмисартан, БРА с плейотропными эффектами, среди которых – повышение чувствительности к инсулину, улучшение функции эндотелия, ренопротективное действие как у гипертензивных, так и у нормотензивных пациентов, уменьшение ГЛЖ – с полным правом может быть отнесен к приоритетным средствам для лечения больных АГ и сочетанными заболеваниями (СД, ожирение, нарушение функции почек). Вышеперечисленные свойства и благоприятные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики телмисартана обеспечивают его высокую эффективность и определяют широкий спектр его применения в кардиологии.

Конфликт интересов: Помощь в публикации статьи оказана компанией Gedeon Richter, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The paper was supported by Gedeon Richter company which did not affect the authors' views whatsoever.

References / Литература

- Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2012;5(97):6-11. (In Russ.) [Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский Кардиологический Журнал*. 2012;5(97):6-11].
- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012; 1: 5-10. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;1:5-10].
- Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):4-14].
- Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. Ambulatory-polyclinic register of cardiovascular diseases. REQUAS. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9 (1): 4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(1):4-14].
- Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S9-17.
- Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: Medical information agency; 2016. (In Russ.) [Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: Медицинское информационное агентство; 2016].
- D'Amico R. Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):151-61.
- Chow B.S., Allen T.J. Angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) in renal and cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2016;130(15):1307-26.
- Oganov R.G., ed. Total cardiovascular risk: from theory to practice. Moscow: GNITSPM; 2007. (In Russ.) [Оганов Р.Г., ред. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. М.: ГНИЦПМ; 2007].
- James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
- Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2015;10(1):3-30. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический Вестник*. 2015;10(1):3-30].
- Pals D.T., Denning G.S., Keenan R.E. Historical development of saralasin. *Kidney Int Suppl*. 1979;(9):S7-10.
- Li E.C., Heran B.S., Wright J.M. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009096.
- Fournier A., Messerli F., Achard J., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1343-7.
- Chrysant S.G. Current status of dual renin angiotensin aldosterone system blockade for the treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):849-52.
- Abraham H.M., White C.M., White W.B. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54.
- Dezsi C.A. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why?. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):255-66.
- Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. A new generation of angiotensin receptor blockers. Moscow: Planida; 2013. (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. М.: Планида; 2013].
- Sharpe M., Jarvis B., Goa K.L. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2001;61:1501-29.
- Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertension*. 2002; 4(4):26-31.
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
- The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1174-83.
- Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P., et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.
- Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S., et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3174-83.
- Prasad B., Ravi N., Asma K., et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:129-40.
- Makino H., Haneida M., Babazono T., et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy - rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study. *J Int Med Res*. 2005;33:677-86.
- Williams B., Lacourciere Y., Schumacher H., et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2009;23(9):610-9.
- Schmieder R.E., Delles C., Mimran A., et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1351-6.
- Takagi H., Yamamoto H., Iwata K., et al. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1443-9.
- Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Possibilities of a new receptor blocker for angiotensin II of azilsartan medoxomil in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Sistemnye Gipertenzii*. 2014; 4 (11): 58-61. (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями. *Системные Гипертензии*. 2014;4(11):58-61].
- Barutcuoglu B., Parildar Z., Mutaf M.I. et al. Effect of telmisartan on vascular endothelium in hypertensive and type 2 diabetic hypertensive patients. *Turk J Med Sci*. 2010;40(2):239-48.
- Suksomboon N., Poolsup N., Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(3):319-27.
- Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., et al. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):229-35.
- Huang G.Z., Tang Y.H., Wang B.Y., et al. Effects of telmisartan on insulin resistance and visceral fat distribution in Chinese hypertensive patients with obesity. *Saudi Med J*. 2011;32(10):1017-21.
- Murakami K., Wada J., Ogawa D., et al. The effects of telmisartan treatment on the abdominal fat depot in patients with metabolic syndrome and essential hypertension: Abdominal fat Depot Intervention Program of Okayama (ADIPO). *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):93-6.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy N2, Director of the Therapeutic Clinic of University Clinical Hospital №4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Mikhail V. Pisarev - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy N2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, директор терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Писарев Михаил Владимирович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: обоснование применения антагонистов кальция в составе антигипертензивной терапии

Оксана Андреевна Кисляк^{1*}, Антонина Владимировна Стародубова^{1,2},
Александр Александрович Копелев¹

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

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Россия, 109240, Москва, Устьинский пр., 2/14

Обсуждаются вопросы выбора антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с артериальной гипертензией. Приводятся современные рекомендации по использованию антигипертензивных препаратов в различных клинических ситуациях, при поражении органов-мишеней и наличии сопутствующих состояний. С использованием собственных данных дается характеристика пациенток в постменопаузальном периоде с артериальной гипертензией и ожирением. Обосновывается целесообразность использования в данной клинической ситуации антагонистов кальция последнего поколения с особым акцентом на дигидропиридиновый антагонист кальция лерканидипин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, постменопауза, антагонисты кальция, лерканидипин.

Для цитирования: Кисляк О.А., Стародубова А.В., Копелев А.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: обоснование применения антагонистов кальция в составе антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3): 391-397. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-391-397>

Hypertension in Postmenopausal Women: Rationale for the Use of Calcium Channel Blockers in Antihypertensive Therapy

Oksana A. Kislyak^{1*}, Antonina V. Starodubova^{1,2}, Alexander A. Kopelev¹

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

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ustyinsky proezd 2/14, Moscow, 109240 Russia

The choice of antihypertensive drugs for the treatment of hypertensive patients is discussed. Modern recommendations on the use of antihypertensive drugs in various clinical situations (lesion of target organs and the presence of concomitant conditions) are presented. Characteristics of patients with hypertension and obesity in the postmenopausal period are presented with using authors own data. The expediency of using the last generation of calcium channel blockers in this clinical situation with an emphasis on lercanidipine is justified.

Keywords: hypertension, obesity, postmenopause, calcium channel blockers, lercanidipine.

For citation: Kislyak O.A., Starodubova A.V., Kopelev A.A. Hypertension in Postmenopausal Women: Rationale for the Use of Calcium Channel Blockers in Antihypertensive Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):391-397. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-391-397

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

Принципы медикаментозной терапии артериальной гипертензии и подбора антигипертензивного препарата

В современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) [1-3] сформулированы основные принципы ведения данной категории пациентов. Прежде всего, следует отметить, что в результате проведения многочисленных мета-анализов установлено, что основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового, и, в основном, не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются. В связи с этим, безусловно, важнейшей задачей медикаментозной тера-

пии является достижение у пациентов целевых цифр АД. В то же время отмечается, что величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Так, сегодня при назначении медикаментозной терапии рекомендуется определять степень сердечно-сосудистого риска, наличие ассоциированных клинических состояний и поражение органов-мишеней. Поэтому, в Рекомендациях Европейского общества гипертензии (2013) [1] выделяют пять основных классов антигипертензивных препаратов, а именно: тиазидные диуретики (ТД), бета-адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Как считают эксперты, эти классы подходят и рекомендуются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии либо

Received / Поступила: 09.06.2017

Accepted / Принята в печать: 14.06.2017

в виде монотерапии, либо в определенных комбинациях друг с другом. В многочисленных клинических исследованиях представители этих классов препаратов, помимо способности эффективно снижать АД, продемонстрировали и влияние на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, частота возникновения инфарктов миокарда (ИМ), мозговых инсультов (МИ) и других сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на возможность выбора препаратов без рекомендаций по их ранжированию, определенные препараты (классы препаратов) «целесообразно считать предпочтительными для конкретных ситуаций, так как они использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях или продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней» [1]. Так, существует целый перечень состояний и заболеваний, при которых предпочтительными являются те или иные антигипертензивные средства [1-3].

В подавляющем большинстве случаев предпочтительными являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ или БРА. Их назначение оправдано при самых разных состояниях – от перенесенного ИМ и сахарного диабета до любого поражения органов-мишеней. Что касается других классов антигипертензивных препаратов, то имеются очевидные преимущества назначения ББ при различных формах ишемической болезни (ИБС), диуретиков при хронической сердечной недостаточности и изолированной систолической гипертензии. Целый ряд состояний у пациентов с АГ определяют целесообразность назначения АК (табл. 1) [1-3]. Так, при наличии ги-

пертрофии левого желудочка (ГЛЖ) предпочтительными, помимо блокаторов РААС, являются АК, а также комбинации ИАПФ/БРА с АК. То же самое можно сказать о пациентах с метаболическим синдромом, бессимптомным атеросклерозом, заболеваниями периферических артерий. Несомненна эффективность АК при изолированной систолической гипертензии и в пожилом возрасте, у лиц негроидной расы.

Проецирование этих рекомендаций на подгруппы пациентов позволяет осуществлять адекватный контроль АД и соответствующим образом влиять на поражение органов-мишеней и основные клинические проявления определенных состояний, а также влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В качестве примера подгруппы пациентов, для которых целесообразным и предпочтительным следует считать назначение АК, в том числе, в составе комбинированной терапии в сочетании с блокаторами РААС, можно привести женщин с АГ и ожирением в постменопаузальном периоде.

Артериальная гипертензия и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением в постменопаузальном периоде

В течение многих лет в нашей клинике изучались различные аспекты ведения женщин с АГ после наступления менопаузы [4-7]. В процессе изучения этих больных нами были установлены характерные особенности АГ, других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражение органов-мишеней и сопутствующих состояний, которые позволяют рекомендовать АК в качестве необходимых антигипертензивных препаратов при лечении.

Прежде всего, необходимо отметить, что распространенность факторов риска в женской популяции достаточно велика. До 50% женщин страдают АГ [8], около 30-60% страдают ожирением, а в постменопаузальном периоде распространенность ожирения достигает 60%. В постменопаузальном периоде у женщин увеличение массы тела и наличие абдоминального ожирения часто ассоциировано с множеством метаболических нарушений, объединяемых термином «метаболический синдром», или «менопаузальный метаболический синдром» [9]. В исследовании Swedish Obese Subjects Study было показано, что у 78 % женщин в возрасте старше 50 лет имеются метаболические факторы риска, такие как ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность [10]. В монографии «Гипертоническая болезнь у женщин» Н.П. Маслова и Е.И. Баранова приводят данные о том, что частота метаболических нарушений у женщин с АГ в по-

Table 1. Specific clinical situations with a preference for choosing calcium channel blockers [adapted from 1-3]

Таблица 1. Конкретные клинические ситуации, в которых предпочтительны антагонисты кальция [адаптировано из 1-3]

Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК , ИАПФ
Сердечно-сосудистое событие	
Предшествующий мозговой инсульт	Любые антигипертензивные препараты
ИБС, стабильная стенокардия	ББ, АК
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, АК
Особые клинические ситуации	
Пожилые, ИСАГ	БРА, АК , диуретики
Метаболический синдром	БРА, ИАПФ, АК , диуретики (дополнительно)
Сахарный диабет	БРА, ИАПФ, АК
Негроидная раса	Диуретики, АК
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АК – антагонисты кальция, ББ – бета-адреноблокаторы	

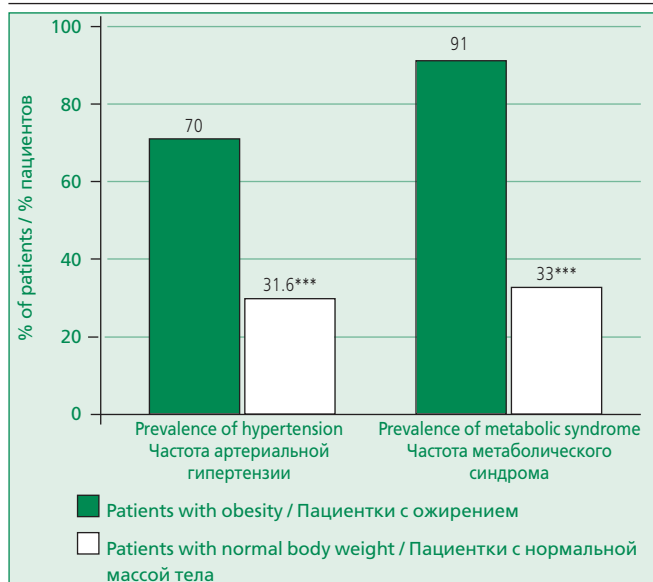


Figure 1. Prevalence of hypertension and metabolic syndrome in postmenopausal women (n=154)

Рисунок 1. Частота выявления АГ и метаболического синдрома у женщин в постменопаузе (n=154)

***p<0.001 compared with obesity women

***p<0,001 по сравнению с женщинами с ожирением

стменопаузе составляет 75,2% (избыточная масса тела и ожирение) и 79,8% (абдоминальное ожирение) [11]. Распространенность метаболического синдрома, включающего несколько факторов риска у женщин, особенно в постменопаузе, выше, чем у мужчин соответствующего возраста. Большинство из вышеперечисленных факторов риска, то есть состояний, способствующих развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, поддаются коррекции. Таким образом, снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности, улучшение качества и продолжительности активной жизни женщины могут быть обеспечены при своевременном выявлении не только АГ, но и других факторов риска у женщин в перименопаузальном периоде, прежде всего избыточной массы тела и ожирения.

Проведенное нами обследование 154 женщин в постменопаузе от 40 до 65 лет (115 с ожирением и избыточной массой тела и 39 женщин с нормальной массой тела) показало, что частота выявления АГ и метаболического синдрома у женщин с ожирением в постменопаузе была значимо выше, чем у женщин в том же возрасте с нормальной массой тела (рис. 1).

Кроме того, при оценке риска развития сахарного диабета (FINDRISK) высокий и очень высокий риск сахарного диабета нами определялся у женщин с ожирением в постменопаузе в 71% случаев, а у женщин в постменопаузе с нормальной массой тела – в 10% (только высокий риск; рис. 2).

Сопоставление результатов оценки риска сахарного диабета (FINDRISK) и данных последующего лабо-

раторного обследования показало, что среди пациенток с высоким и очень высоким риском предиабет был у 55% женщин в постменопаузе, и еще у 9% женщин был впервые выявленный сахарный диабет.

По данным суточного мониторингирования АД у женщин в целом было характерно преимущественное повышение систолического АД (САД) как при ожирении, так и при нормальной массе тела. У женщин с ожирением изолированная систолическая гипертензия встречалась реже, чем при нормальной массе тела (32% против 50%), а систоло-диастолическая АГ чаще (65% против 38%), в то время как частота изолированной диастолической АГ была существенно ниже (3% против 12%). Кроме того, среднее САД и ДАД за сутки, в дневные часы и в ночные часы было выше у пациенток с ожирением (табл. 2), так же, как и нагрузка систолическим и диастолическим АД, однако вариабельность САД была выше у женщин с ожирением. Особенно следует остановиться на показателях, характеризующих пульсовое давление. В последние годы произошли существенные

Table 2. Comparative characteristics of examined patients with obesity and normal body weight according to 24-hour BP monitoring (n=154)

Таблица 2. Сравнительная характеристика обследованных пациенток с ожирением и с нормальной массой тела по данным СМАД (n=154)

Параметр	Ожирение	Нормальная масса тела
Среднее САД за сут, мм рт. ст.	132,57±13,85	121,39±11,44***
Среднее ДАД за сут, мм рт. ст.	78,99±9,66	73,95±6,03**
ИВ САД в дневные часы, %	39,67±28,09	21,42±20,57***
ИВ ДАД в дневные часы, %	26,10±27,44	11,95±13,96**
Вариабельность САД за сут, мм рт.ст.	17,88±4,17	16,27±4,78*
Среднее САД в ночные часы, мм рт. ст.	120,70±16,19	110,97±14,02***
ИВ САД за сут, %	42,03±29,02	33,80±27,80***
Среднее ДАД в ночные часы, мм рт. ст.	70,97±12,06	65,97±6,71*
ИВ ДАД за сут, %	24,55±26,89	11,26±14,32*
ИВ САД в ночные часы, %	46,83±37,87	25,71±29,70**
Среднее САД в дневные часы, мм рт. ст.	135,49±13,97	121,87±21,67***
Среднее ДАД в дневные часы, мм рт. ст.	81,30±9,85	76,21±6,72**
Пульсовое АД за сут, мм рт.ст.	53,58±9,31	47,45±9,87***
Пульсовое АД в дневные часы, мм рт.ст.	54,19±9,28	45,66±20,57***
Пульсовое АД в ночные часы, мм рт.ст.	49,73±11,55	44,86±12,61**

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с группой ожирения
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени

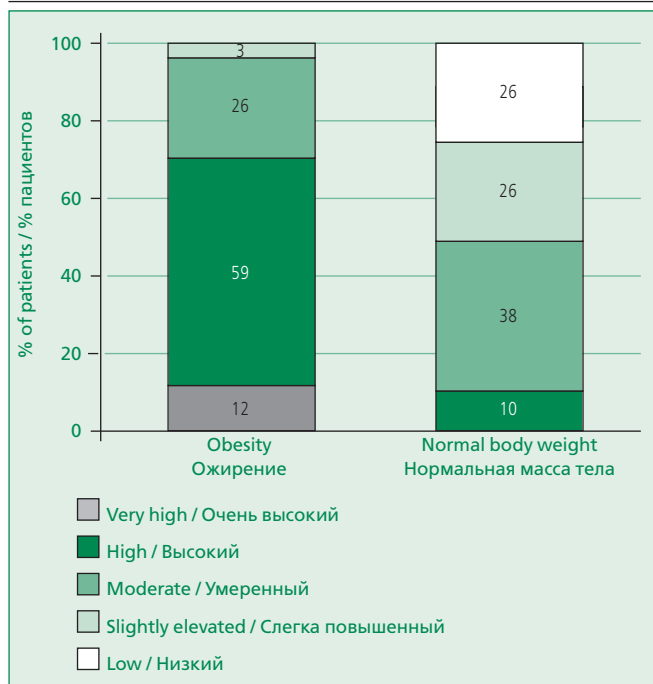


Figure 2. Risk of diabetes mellitus (FINDRISK) in postmenopausal women (n=154)

Рисунок 2. Риск развития сахарного диабета (FINDRISK) у женщин в постменопаузе (n=154)

изменения в интерпретации высокого пульсового давления у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет). Если раньше высокое пульсовое давление (>60 мм рт. ст.) рассматривалось лишь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, то в последних европейских рекомендациях высокое пульсовое давление у пожилых пациентов относят к критериям поражения органов-мишеней, прежде всего, к поражению сосудистой системы в виде повышения жесткости артериальной стенки [1]. У пациенток с ожирением в постменопаузе

пульсовое давление было выше, чем у женщин с нормальной массой тела во все периоды суток (табл. 2).

Поражения органов-мишеней в виде ГЛЖ и повышения скорости пульсовой волны (СПВ) определялись с разной частотой и у женщин с ожирением, и у женщин с нормальной массой тела. Так, ГЛЖ выявлялась у 79% женщин в постменопаузе с ожирением и только у 50% женщин в постменопаузе с нормальной массой тела ($p<0,008$). Особый интерес представляют, по нашему мнению, данные о выявлении повышенной СПВ. Эти результаты перекликаются с полученными нами данными о пульсовом давлении, так как и высокое пульсовое АД, и высокая СПВ, а также уровень центрального АД и индекс аугментации – все эти показатели характеризуют жесткость сосудистой стенки [12]. Сверхвысокая жесткость сосудистой стенки (СПВ>12 м/сек) выявлялась в 96% случаев у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Критериальные значения повышенной жесткости (СПВ>10 м/сек) [1] также выявлялись в большинстве случаев при избыточной массе тела и ожирении (рис.3).

Таким образом, при составлении плана лечения АГ и выборе антигипертензивных препаратов для терапии женщин с АГ и ожирением в постменопаузальном периоде нам представляется принципиально важным учитывать несколько факторов. У таких пациенток в большинстве случаев имеется метаболический синдром и высокий и очень высокий риск развития сахарного диабета (FINDRISK), что диктует необходимость использования только метаболически нейтральных антигипертензивных препаратов (блокаторы РААС и АК). Большинство таких пациенток имеют ГЛЖ, а повышенная жесткость сосудистой стенки в этой возрастной группе и при наступлении менопаузы возникает почти ис-

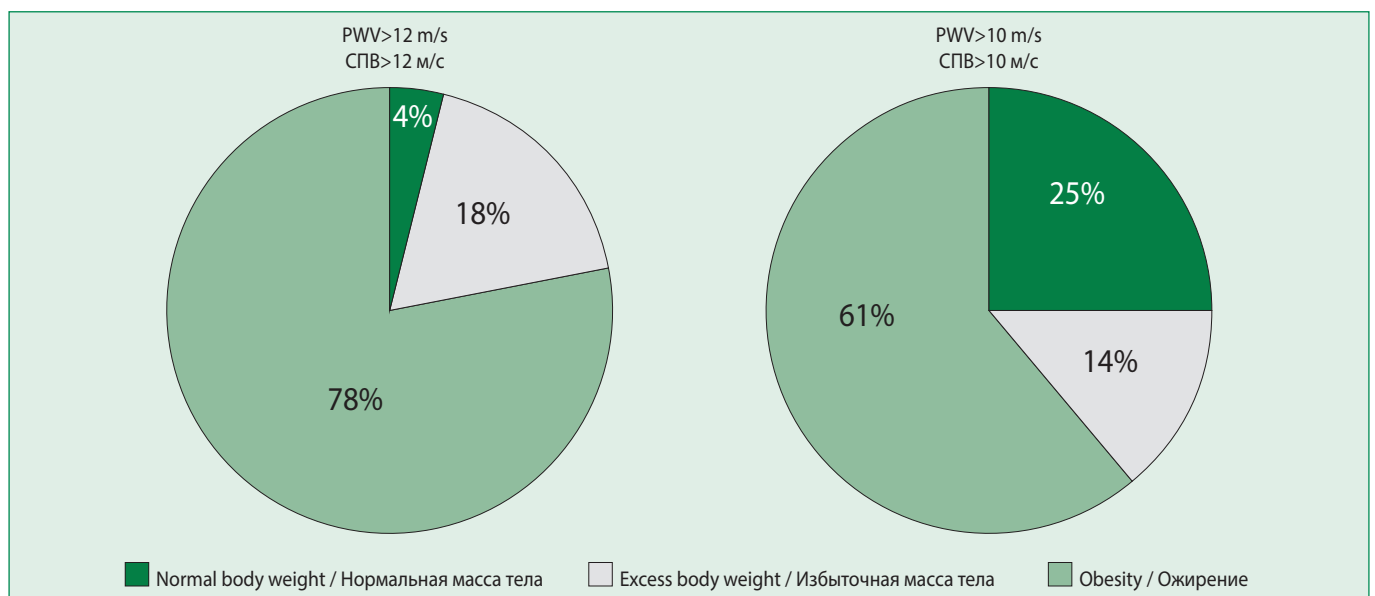


Figure 3. Prevalence of increased pulse wave velocity as a function of body weight in postmenopausal women (n=154)

Рисунок 3. Распространенность повышенной СПВ в зависимости от массы тела у женщин в постменопаузе (n=154)

ключительно при наличии избыточной массы тела и ожирении, что, согласно современным рекомендациям, также определяет целесообразность назначения либо БРААС, либо АК, либо их комбинации. Важными характеристиками АГ у женщин в постменопаузе являются: преимущественно 1 и 2 степень АГ, повышенная вариабельность САД, высокое пульсовое АД (близкое к пороговому уровню 60 мм рт. ст.), особенно в дневные часы, бóльшая распространенность систоло-диастолической АГ с повышением не только систолического, но и диастолического АД. Все эти характеристики, так или иначе, предполагают наличие пользы от назначения АК.

Место антагонистов кальция в лечении пациентов с артериальной гипертензией и преимущества выбора дигидропиридинового антагониста кальция лерканидипина в лечении пациенток с ожирением в постменопаузальном периоде

Как известно, в России наиболее используемым антагонистом кальция является амлодипин. Значительно реже используются другие дигидропиридиновые АК: фелодипин, лацидипин, лерканидипин. Отчасти это связано с тем, что именно амлодипин в виде оригинального препарата, а затем и его дженерики получили в нашей стране широкое распространение с 90-х годов прошлого века. При этом амлодипин и его качественные дженерики продемонстрировали выраженный и длительный гипотензивный эффект у пациентов с АГ. Однако анализ различных исследований по сравнению дигидропиридиновых антагонистов кальция позволяет сегодня говорить о том, что в классе АК имеется препарат, сравнимый с амлодипином по эффективности и несколько превосходящий его по безопасности и переносимости. Таким препаратом является лерканидипин, относящийся к 1,4-дигидропиридиновым АК, блокирующим L-тип кальциевых каналов, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов и вазодилатации. Благодаря своей высокой липофильности и вазоселективности лерканидипин обеспечивает стойкий гипотензивный эффект как при АГ 1 и 2 степени, так и у пациентов с тяжелой АГ [13]. Как и амлодипин, лерканидипин обеспечивает длительное гипотензивное действие, что дает возможность назначать его 1 р/д с уверенностью в его способности контролировать АД в ранние утренние часы. Интересно, что в отличие от амлодипина, который имеет сверхпродолжительное время полувыведения, лерканидипин имеет короткое время полувыведения (около 3 ч). Его 24-часовое действие, доказанное при проведении суточного мониторирования АД [14], обусловлено другими механизмами. Будучи высоколипофильным препаратом, лерканидипин легко проникает в гидрофоб-

ные компоненты липидных слоев клеточной мембраны. В связи с этим эффектом «депонирования» наблюдается градуированный и постоянный гипотензивный эффект препарата с поддержанием в плазме его адекватной концентрации [13].

Возвращаясь к вопросу о возможности использования лерканидипина у пациенток с ожирением и АГ в постменопаузе, хотелось бы обратить внимание на следующие обстоятельства: превалирование в данной группе больных с АГ 1 и 2 степенью, высокая распространенность систоло-диастолической АГ, требующая использования препаратов равно эффективных в отношении снижения как САД, так и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы. Именно эта особенность лерканидипина в сравнении с некоторыми другими АК была выявлена в двух многоцентровых рандомизированных исследованиях пациентов с АГ 1 и 2 степени [14,15].

Высокая гипотензивная эффективность лерканидипина, не уступающего по этой характеристике амлодипину, нифедипину GITS и лацидипину была продемонстрирована на пациентах, близких по возрасту к анализируемой нами группе пациенток в постменопаузе. Так, в исследованиях с участием пациентов >60 лет и >65 лет, в том числе, в исследовании ELLE (Elderly and Lercanidipine) [13, 16], было показано сравнимое уменьшение САД во всех группах пациентов с бóльшим снижением ДАД в группе лерканидипина. Высокая эффективность лерканидипина у пациентов пожилого возраста объясняется тем, что фармакокинетика лерканидипина не зависит от возраста пациентов. Исследование 20 пожилых пациентов, получавших 20 мг лерканидипина 1 р/сут, не выявило каких-либо различий в плазменной концентрации лерканидипина в сравнении с пациентами моложе 65 лет, получавших аналогичную терапию лерканидипином [17].

Есть еще более интересные предположения о причинах высокой эффективности лерканидипина у пациентов с АГ. В небольшом рандомизированном исследовании лерканидипин применялся в дозе 10 мг/сут пациентами в возрасте >60 лет с АГ 1 и 2 степени (критерием исключения являлось САД >180 мм рт. ст.) [18]. С помощью регрессионного анализа было обнаружено, что имеется стойкая отрицательная корреляция между степенью САД, достигнутого на лечении, и концентраций эндотелиальных клеток предшественников. Последние представляют собой стволовые клетки, способные к дифференцировке и превращению в клетки эндотелия со способностью осуществлять пролиферацию в зонах повреждения эндотелия на территориях сосудистого русла. Ранее была показана связь между возрастом и снижением концентрации эндотелиальных клеток предшественников, а также связь между уровнем этих клеток и наступлением менархе, а затем и менопаузы у женщин [19,20]. Известно так-

же, что блокаторы РААС способны активировать мобилизацию эндотелиальных клеток предшественников. Однако данных о такой способности АК не было, и лерканидипин стал первым препаратом этого класса, в отношении которого получены данные о возможности его влияния на репаративные процессы в эндотелии, требующие, конечно, дальнейшего изучения и подтверждения [18].

Для пациентов этой возрастной группы, в том числе для женщин с ожирением в постменопаузе, большое значение имеет не только эффективность назначаемого препарата и способность у большого числа пациентов нормализовать АД, но и безопасность и переносимость препарата. Это особенно важно в отношении дигидропиридиновых АК, вызывающих известный побочный эффект в виде периферического отека, который, в свою очередь, нередко становится причиной низкой приверженности пациентов к препаратам данной группы и преждевременному прерыванию их приема. В исследовании ELLIE лерканидипин продемонстрировал максимально низкую частоту возникновения периферического отека (2,8%) по сравнению с лацидипином (7,5%) и нифедипином (10,1%) [13, 16]. Более того лерканидипин продемонстрировал самую низкую частоту любых побочных эффектов (19,4%) в сравнении с лацидипином (27,1%) и нифедипином (28,4%). Ранее было показано, что периферический отек возникает при лечении лерканидипином в 2 раза реже, чем у пожилых пациентов, получающих амлодипин ($p < 0,001$) [13]. Эти результаты вполне объяснимы и с позиций фармакодинамики. Благодаря своей липофильности, способности к «депонированию» и постепенной реализации эффекта блокады кальциевых каналов, лерканидипин по праву считается АК с самой низкой частотой развития побочных эффектов.

Целый ряд свойств лерканидипина отражает класс-эффекты всей группы дигидропиридиновых АК. Лерканидипин, как и другие представители этой группы, отличается метаболической нейтральностью и не увеличивает риск развития сахарного диабета. Это принципиально важно учитывать при лечении пациенток с АГ и ожирением в постменопаузе, имеющих нарушения углеводного обмена и высокий риск развития СД. Этот препарат использовался и у пациентов с СД, успешно демонстрируя нейтралитет по отношению к параметрам, характеризующим углеводный обмен. Лерканидипин полностью демонстрирует и другой класс-эффект АК, а именно влияние на регресс ГЛЖ, что, несомненно, будет очень полезным при терапии женщин с ожирением в постменопаузе, имеющих неадекватно высокий процент развития ГЛЖ при преобладании в этой группе больных АГ 1 и 2 степени.

Однако у лерканидипина в полной мере представлены не только класс-эффекты АК, но и особые свой-

ства данного препарата в виде самой высокой в классе вазоселективности. Лерканидипин в 4,33 раза вазоселективнее амлодипина и в 433 раза вазоселективнее нифедипина [21].

Лерканидипин обладает высокой тропностью к артериям. В экспериментальных исследованиях на изолированных тканях кролика выявлено избирательное накопление препарата в сосудистых кальциевых каналах и незначительное – в тканях сердца. Это означает, что лерканидипин способен накапливаться в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, но не в гладкомышечных клетках сердца. Лерканидипин не оказывает клинически значимого действия на функцию здорового сердца, не увеличивает ЧСС. Вазоселективность лерканидипина обеспечивает безопасность применения его у пациентов с АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Исследования последних лет продемонстрировали и другие возможности влияния лерканидипина на поражение органов-мишеней. Среди них важное место занимает способность препарата оказывать положительное действие на разных этапах не только сердечно-сосудистого, но и почечного континуума, в том числе, на регресс альбуминурии у пациентов с АГ [22], что также связывают с его специфическими васкулярными влияниями.

Заключение

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований с лерканидипином позволяют считать этот препарат одним из наиболее оптимальных представителей класса АК. Он способен не только демонстрировать положительные эффекты всего класса при лечении АГ, но и осуществлять специфические влияния, связанные с его высокой липофильностью и вазоселективностью, и превосходящие возможности других АК при уникальном для данного класса профиле безопасности.

Одной из целевых групп пациентов, при лечении которых все эти свойства лерканидипина способны принести большую пользу и обеспечить адекватный контроль АД и влияние на поражение органов-мишеней, являются женщины в постменопаузальном периоде с АГ. Особенно полно возможности лерканидипина по влиянию на сердечно-сосудистый и почечный континуум могут реализоваться у женщин в пожилом возрасте и при наличии ожирения.

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

Disclosures. Help in publication of the article was provided by RUSFIC Company, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. 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). Journal of Hypertension. 2013;31:1281-357.
2. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Sistemnye Gipertenzii. 2010; 3: 5-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные Гипертензии. 2010;3:5-26].
3. Diagnosis and treatment of hypertension. Clinical Guidelines. Moscow: RMOAG; 2013. Available at: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx. Checked by Jun 18, 2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва: РМОАГ; 2013. Доступно на: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx. Проверено 18.06.2017].
4. Starodubova A.V., Kislyak O.A., Storozhakov G.I. Weight gain and obesity in women. Serdtse. 2005;5:254-9. (In Russ.) [Стародубова А.В., Кисляк О.А., Сторожаков Г.И. Прирост массы тела и ожирение у женщин. Сердце. 2005;5:254-9].
5. Kislyak O.A., Tsareva O.N., Starodubova A.V. Menopausal metabolic syndrome: experience with angiotensin receptor blocker treatment with telmisartan. Spravochnik Prakticheskogo Vracha. 2007;2:38-44. (In Russ.) [Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Менопаузальный метаболический синдром: опыт лечения блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном. Справочник Практического Врача. 2007;2:38-44].
6. Kislyak O.A., Labutin A.V., Pokhilchenko M.V., Latshev T.V. The choice of combination therapy for the treatment of hypertension in high-risk patients. Lechebnoe Delo. 2012;1:29-34. (In Russ.) [Кисляк О.А., Лабутин А.В., Похилченко М.В., Латышев Т.В. Выбор комбинированной терапии для лечения артериальной гипертензии у пациентов высокого риска. Лечебное Дело. 2012;1:29-34].
7. Starodubova A.V., Chervyakova Yu.B., Kopelev A.A., Alieva A.M. Possibilities of pharmacological correction of metabolic disorders and prevention of diabetes mellitus in cases of disorders of carbohydrate metabolism. Lechebnoe Delo. 2015;3:59-66. (In Russ.) [Стародубова А.В., Ю.Б. Червякова Ю.Б., Копелев А.А., Алиева А.М. Возможности медикаментозной коррекции метаболических нарушений и профилактики сахарного диабета при нарушениях углеводного обмена. Лечебное Дело. 2015;3:59-66].
8. Frolova A.G. Reproductive health of a woman. Kachestvo zhizni. Meditsina. 2004;9:12. (In Russ.) [Фролова А.Г. Репродуктивное здоровье женщины. Качество жизни. Медицина. 2004;9:12].
9. Demidova T.Yu., Ametov AS, Parkhonina E.S. Obesity is the basis of metabolic syndrome. Lechashchiy Vrach. 2002;5:28-31. (In Russ.) [Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Пархонина Е.С. Ожирение - основа метаболического синдрома. Лечащий Врач. 2002;5:28-31].
10. Naslund I. Lessons from the Swedish Obese Subjects Study: The effects of surgically induced weight loss on obesity comorbidity. Surg Obes Relat Dis. 2005;1:140-4.
11. Maslova N.P., Baranova E.I. Hypertensive disease in women. SPb.: SPbGMU; 2000. (In Russ.) [Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертензивная болезнь у женщин. СПб.: издательство СПбГМУ; 2000].
12. Kislyak O.A., Starodubova A.V. The value of determining arterial stiffness and central pressure for assessing cardiovascular risk and the results of treatment of patients with hypertension. Consilium Medicum. 2009;11(10):42-7. (In Russ.) [Кисляк О.А., Стародубова А.В. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2009;11(10):42-7].
13. Beckey C., Lundy A., Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of Hypertension. The Annals of Pharmacotherapy. 2007;41:465-73.
14. Omboni S., Zanchetti A. Antihypertensive efficacy of Lercanidipine at 2.5, 5, and 10 mg in mild to moderate essential hypertension assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements. J Hypertens. 1998;16:1831-8.
15. Romito R., Pansini M.I., Perticone F., et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GTIS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2003;5(4):249-53.
16. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C., et al.; COHORT Study Group. Tolerability of long term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Hypertension. 2002;15(11):932-40.
17. Barchielli M., Dolfini E., Farina P., et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29(suppl 2):S1-S15.
18. Peixiao S., Ningyuan F., Haiya W. Lercanidipine effect on circulating CD34⁺ progenitor cells in elderly patients: a randomized study. Curr Med Res Opin. 2016;32(sup 2):9-12.
19. Umemura T., Higashi Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. J Pharmacol Sci. 2008;108:1-6.
20. Boilson B.A., Kiernan T.J., Harbuzariu A., et al. Circulating CD34⁺ cell subsets in patients with coronary endothelial dysfunction. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:489-96.
21. Herbet L.G., Vecchiarelli M., Leonardi A. Lercanidipine: Short plasma half-life, long duration of action. J Cardiovasc Pharmacol 1997;29(suppl 1):S19-S24.
22. Robles N.R., Calvo C., Sobrinoc J., et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. Curr Med Res Opin. 2016;32(sup 2):29-34.

About the Authors:

Oksana A. Kislyak – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Antonina V. Starodubova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Director, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Alexander A. Kopelev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Кисляк Оксана Андреевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Стародубова Антонина Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; зам. директора ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи

Копелев Александр Александрович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий

Ирина Михайловна Марусенко^{1*}, Елена Григорьевна Петрова²

¹ Петрозаводский государственный университет
Россия, 185000, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

² Республиканская больница им. В.А. Баранова
Россия, 185007, Петрозаводск, Пирогова ул., 3

Представлен обзор литературы по проблеме особенностей развития фибрилляции предсердий у больных тиреотоксикозом, который является одним из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний, уступая только сахарному диабету. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является болезнь Грейвса и функциональная автономия узла щитовидной железы. Авторы приводят анализ данных литературы о кардиальных эффектах тиреотоксикоза, особенностях ремоделирования сердца при гиперфункции щитовидной железы, частоте фибрилляции предсердий при тиреотоксикозе в зависимости от возраста, а также возможностях восстановления синусового ритма при сочетании данных патологий. Особое внимание уделено влиянию на сердце субклинического тиреотоксикоза, под которым понимают нарушение функции щитовидной железы, характеризующееся низкой сывороточной концентрацией тиротропина, нормальными значениями свободного тироксина и свободного трийодтиронина. Субклинический тиреотоксикоз также способен вызывать ремоделирование сердца и диастолическую дисфункцию.

Распространенность тиреотоксикоза у пожилых людей выше в районах йоддефицита, что актуально для нашей страны в связи с большой территорией йоддефицита. У пожилых больных кардиальные эффекты тиреотоксикоза преобладают в клинической картине, что затрудняет диагностику эндокринной патологии, а коррекция тиреотоксикоза критически важна для успешного контроля ритма сердца. В статье также обсуждается проблема тиреотоксической кардиомиопатии, вызванной токсическим действием избытка тиреоидных гормонов: особенности данного поражения сердца, факторы, влияющие на его формирование, клиническая значимость и вклад в становление нарушений ритма. Наибольшую значимость имеет развитие фибрилляции предсердий на фоне тиреотоксикоза у пациентов старшей возрастной группы, которая ужеотяжена различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Фибрилляция предсердий представляет собой наиболее частое нарушение ритма сердца при тиреотоксикозе. В основе формирования аритмии при гиперфункции щитовидной железы лежит одновременное существование частой фокусной импульсации и круговых движений волны возбуждения – механизм re-entry. Успешное лечение фибрилляции предсердий у больных тиреотоксикозом возможно только при достижении эутиреоза. В большинстве случаев при купировании тиреотоксикоза отмечается спонтанное восстановление синусового ритма. Шансы на восстановление синусового ритма меньше у пожилых пациентов при наличии сопутствующей органической патологии миокарда или длительно существующей фибрилляции предсердий. Следует помнить, что даже радикально излеченный тиреотоксикоз приводит к ухудшению жизненного прогноза.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, тиреотоксическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка.

Для цитирования: Марусенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):398-402. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402>

Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation

Irina M. Marusenko^{1*}, Elena G. Petrova²

¹ Petrozavodsk State University. Lenina prosp. 33, Petrozavodsk, 185000 Russia

² Republican Hospital named after V.A. Baranov. Pirogova ul. 3, Petrozavodsk, 185007 Russia

Review on a problem of the development of atrial fibrillation in patients with thyrotoxicosis is presented. Thyrotoxicosis is one of the most frequent endocrine diseases, conceding only to a diabetes mellitus. The most frequent reasons of hyperthyroidism are Graves' disease and functional thyroid autonomy. The authors give an analysis of data on the cardiac effects of thyrotoxicosis, features of heart remodeling under the influence of thyroid hyperfunction, prevalence of atrial fibrillation in thyrotoxicosis, depending on age, as well as the possibility of restoring sinus rhythm in the combination of these diseases. Particular attention is paid to the effect on the heart of subclinical thyrotoxicosis, which is defined as a dysfunction of the thyroid gland, characterized by low serum concentration of thyrotropin, normal values of free thyroxine and free triiodothyronine. Subclinical hyperthyroidism is also capable of causing heart remodeling and diastolic dysfunction.

Prevalence of thyrotoxicosis in elderly people is higher in areas of iodine deficiency; it is relevant for our country due to the large territory of iodine deficiency. In elderly patients, the cardiac effects of thyrotoxicosis prevail in the clinical picture, that makes it difficult to diagnose endocrine disorders, and correction of thyrotoxicosis is critically important for the successful control of the heart rhythm. The article also discusses the problem of thyrotoxic cardiomyopathy, caused by the toxic effect of excess thyroid hormones: features of this heart disorder, factors affecting its formation, clinical significance and contribution to the development of rhythm disturbances. The greatest significance is the development of atrial fibrillation as a result of thyrotoxicosis in older patients who already have various cardiovascular diseases.

Atrial fibrillation is the most frequent heart rhythm disorder in thyrotoxicosis. The main cause of arrhythmia in hyperthyroidism is the simultaneous existence of frequent focal impulses and circular motions of the excitation wave – the mechanism re-entry. Successful treatment of atrial fibrillation in patients with thyrotoxicosis is possible only when euthyroidism is achieved. In most cases, after the elimination of thyrotoxicosis, a spontaneous restoration of the sinus rhythm is observed. The chances of sinus rhythm restoration are lower in elderly patients with concomitant organic diseases of the myocardium or long-term atrial fibrillation. Moreover, even radically cured thyrotoxicosis leads to deterioration in the life prognosis.

Keywords: thyrotoxicosis, atrial fibrillation, thyrotoxic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy.

For citation: Marusenko I.M., Petrova E.G. Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):398-402. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lmarusenko@yandex.ru

Received / Поступила: 19.01.2017

Accepted / Принята в печать: 09.03.2017

Введение

Тиреотоксикоз (ТТЗ) – это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Распространенность ТТЗ варьируется от региона к региону, что в первую очередь зависит от уровня потребления йода, критериев формирования выборки в исследованиях, влияния таких факторов, как возраст, пол, генетические и средовые особенности, а также от технических характеристик методов определения уровня тиреоидных гормонов. ТТЗ в структуре эндокринной патологии занимает второе место (после сахарного диабета).

Наиболее частой причиной ТТЗ является болезнь Грейвса, функциональная автономия узла щитовидной железы у пациентов с узловым/многоузловым зобом, реже – тиреоидиты. Распространенность ТТЗ среди женщин составляет 0,5-2%, а среди мужчин в 10 раз меньше [1-6].

Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы упоминаются уже при первых описаниях ТТЗ. Сам Graves R.A. описывал зоб и глазные симптомы как второстепенные по отношению к поражению сердца. Moebius P.J. высказал предположение об определяющей роли щитовидной железы в генезе поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Грейвса. Kraus R. в 1899 г. впервые ввел термин «тиреотоксическое сердце», а Ланг Г.Ф. в 1936 г. впервые использовал этот термин в России [7].

Сердечные эффекты тиреотоксикоза

Сердечные эффекты ТТЗ наиболее опасны для лиц пожилого возраста, но именно у них они нередко доминируют в клинике. Распространенность ТТЗ среди пожилых людей зависит от степени йоддефицита, в среднем от 0,4 до 2% [2, 8]. В районах йоддефицита, к которым относится практически вся наша страна, распространенность ТТЗ у пожилых людей выше за счет более высокой заболеваемости токсической автономией [9-11], и достигает 15% у лиц старше 75 лет [12].

Понятие тиреотоксическая кардиомиопатия (КМП) используется в клинике внутренних болезней с 1995 г., после введения ВОЗ классификации кардиомиопатий. Эпидемиологические данные и диагностические

критерии отсутствуют. Тиреотоксическая КМП представляет собой комплекс нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, вызванных токсическим действием избытка тиреоидных гормонов. Данное состояние нередко не только выступает в клинической картине на первый план, но и определяет течение и исход заболевания, особенно, если у пациента есть сопутствующая кардиальная патология. Выраженность тиреотоксической КМП зависит от возраста, длительности и тяжести ТТЗ, сопутствующих заболеваний.

Распространенность проявлений тиреотоксической КМП: гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия, фибрилляция предсердий, легочная гипертензия и сердечная недостаточность высока при тиреотоксикозе у больных молодого и среднего возраста. Тиреотоксическая КМП формируется под влиянием как немодифицируемых (пол, возраст, генез тиреотоксикоза), так и модифицируемых факторов (систолическая артериальная гипертензия, длительность тиреотоксикоза, уровень тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона). Наибольший вклад в формирование тиреотоксической КМП вносит длительность ТТЗ и возраст больных, вклад других факторов в развитие отдельных проявлений КМП при тиреотоксикозе вариабелен.

По имеющимся данным [13-16] при клиническом ТТЗ изменения со стороны сердца развиваются под воздействием: а) прямого трофотропного действия тиреоидных гормонов на миокард путем активации экспрессии ряда генов, в частности, сократительных белков; б) через активацию симпатической нервной системы путем усиления экспрессии гена β_1 -адренорецептора и увеличения плотности β_1 -адренорецепторов на кардиомиоцитах; в) через ренин-ангиотензиновую систему путем активации экспрессии генов ангиотензина 2 и ренина как в кардиомиоците, так и в периферических тканях (почка, сосудистая стенка). Гиперфункция сердца при ТТЗ неизбежно приводит к гипертрофии с 30-50% увеличением массы миокарда [16].

Работ, изучающих особенности ремоделирования левого желудочка при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе, в доступной литературе мало. Между тем в литературе встречаются данные о выявлении у боль-

ных ТТЗ как нормальной геометрии, так и гипертрофии миокарда – эксцентрической и концентрической. Причина имеющихся разногласий до конца не ясна, вероятно, на характер геометрии левого желудочка влияют возраст и пол больных, длительность тиреотоксикоза, сопутствующие заболевания. В большинстве случаев (около 70%) сохраняется нормальная геометрия левого желудочка. При длительном, рецидивирующем течении заболевания развивается эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), а у людей старше 45 лет – концентрическая ГЛЖ [17, 18].

Имеются данные, что концентрическая ГЛЖ – прогностически наиболее неблагоприятна. С ней ассоциирована наибольшая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [17]. Можно полагать, что увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов, имевших в анамнезе тиреотоксикоз, как клинический, так и субклинический, отмеченное многими авторами, является следствием, в том числе, и изменения геометрии левого желудочка у этих больных.

При длительном течении ТТЗ синтез белка в миокарде снижается, развивается дистрофия, кардиосклероз с исходом в застойную сердечную недостаточность. С развитием и прогрессированием сердечной недостаточности снижается скорость кровотока, уменьшается минутный и систолический объемы крови, повышается периферическое сосудистое сопротивление. На смену гипердинамии приходит гиподинамия, характеризующаяся увеличением периода напряжения за счет фаз асинхронного и изосинхронного сокращения при укороченном периоде изгнания [7].

Таким образом, характер ремоделирования миокарда левого желудочка при ТТЗ определяется влиянием целого ряда факторов, среди которых ведущее значение имеет выраженность и длительность ТТЗ, возраст, пол. Нельзя исключить влияние и других, достоверно не установленных факторов, например, обеспеченности йодом.

Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий

Наиболее частым нарушением ритма сердца при ТТЗ следует считать фибрилляцию предсердий. Встречаемость фибрилляции предсердий у больных ТТЗ по данным различных авторов [1, 9, 15, 19-22] колеблется от 5 до 22%. По данным Эндокринологического научного центра среди обследованных 1051 пациентов с ТТЗ (период наблюдения 2001-2003 гг.) частота встречаемости «тиреотоксического поражения сердца» составила 6,1%, фибрилляции предсердий – 4,8%.

Распространенность фибрилляции предсердий в общей взрослой популяции составляет 1-2%. При развитии ТТЗ частота выявляемости фибрилляции пред-

сердий увеличивается и достигает у мужчин 2,86%, у женщин – 1,36%, хотя женщины страдают ТТЗ в 10 раз чаще [22]. Факторы, влияющие на вероятность развития фибрилляции предсердий при ТТЗ – мужской пол, возраст, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [9, 19-24]. Так, у лиц младше 60 лет встречаемость ФП при ТТЗ – менее 5%, а у лиц старше 60 лет – уже 25-40% [15, 16, 25]. В исследовании Frost L. и соавт. (2004) частота фибрилляции предсердий у лиц с ТТЗ в возрасте 20-29 лет составила 0,3%, в возрасте 80-89 лет достигла 19% [9].

В происхождении фибрилляции предсердий при ТТЗ играют роль дистрофические поражения предсердий. Электрокардиографические признаки гипертрофии правого предсердия, часто сочетающиеся с дилатацией, зарегистрированы у 30,5% больных тиреотоксикозом, гипертрофия левого предсердия – у 13,7%, гипертрофия обоих предсердий – у 11,8% больных. Расширение предсердий, их повышенная возбудимость в сочетании с легкостью возникновения функциональных блокад вследствие неоднородности различных участков миокарда лежат в основе механизма re-entry [26].

При ТТЗ имеется функциональная неоднородность различных участков миокарда. Любое дополнительное воздействие, увеличивающее эту неоднородность, может вызвать полную дискоординацию деятельности различных участков сердечной мышцы, что проявляется различными аритмиями. Многолетняя дискуссия о том, что лежит в основе фибрилляции предсердий – механизм re-entry или фокусное образование импульсов, привела к выводу об одновременном существовании частой фокусной импульсации с круговыми движениями волны возбуждения [26].

В последние годы появились исследования, посвященные изучению влияния на сердце субклинического ТТЗ. Под термином «субклинический ТТЗ» понимается нарушение функции щитовидной железы, характеризующееся низкой сывороточной концентрацией тиротропина ($<0,1$ мМЕ/л) и нормальными значениями свободного тироксина и свободного трийодтиронина. Несмотря на практически бессимптомное течение, он способен неблагоприятно влиять на сердечно-сосудистую систему, вызывая увеличение массы миокарда и толщины стенок левого желудочка, развитие диастолической дисфункции и дилатации левого предсердия. В экспериментальных исследованиях на животных моделях супрессия тиреотропного гормона тироксином приводила к развитию концентрической ГЛЖ. Однако остается неизученным способен ли субклинический ТТЗ вызывать ГЛЖ у людей, и какой тип ремоделирования миокарда левого желудочка характерен для него. Известно, что наибольшее негативное воздействие субклинический ТТЗ оказывает на пациентов старших возрастных групп, однако возрастной порог,

с которого начинается это воздействие, также не установлен. Кроме того, известно, что возраст является самостоятельной детерминантой ГЛЖ.

Складывается впечатление, что при субклиническом ТТЗ вклад симпатической нервной системы значительно менее существенен, так как увеличение ЧСС и другие проявления симпатоадреналовой активности отмечаются лишь у части больных. Можно предположить, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы у этих больных становится доминирующим, что ведет к преобладанию концентрических форм ремоделирования. Вероятно, ведущими факторами, определяющими развитие ГЛЖ при субклиническом ТТЗ, все же являются возраст пациентов и длительность болезни. Длительное сохранение супрессии тиреотропного гормона у больных, получающих терапию по поводу клинического ТТЗ, также способствует развитию концентрических форм ремоделирования.

Снижение риска развития изменений со стороны сердца при ТТЗ может быть достигнуто путем поддержания стойкого эутиреоза в процессе консервативного лечения, включая нормализацию тиреотропного гормона, адекватной коррекцией систолической артериальной гипертензии, в том числе с использованием ингибиторов АПФ и более ранним радикальным лечением пациентов, имеющих факторы, повышающие риск развития тиреотоксической КМП.

При своевременном достижении эутиреоза будут обратимы и нарушения ритма, в частности – фибрилляция предсердий. По данным Nakazama и соавт. у 62% пациентов спустя 8-10 нед после достижения эутиреоза спонтанно восстановился синусовый ритм [27]. Шансы на восстановление синусового ритма снижаются у пожилых пациентов с наличием сопутствующей органической патологии миокарда или длительно существующей фибрилляции предсердий (более 4 мес) [15, 28]. Однако у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний сердца должна быть предпринята попытка восстановления и удержания синусового ритма спустя 3 мес после достижения стойкого эутиреоза [15, 22, 27]. У пациентов с тяжелым прогрессирующим ТТЗ после серии пароксизмов может развиться постоянная форма фибрилляции предсердий – следствие стойкого нарушения функции синусового узла.

Даже радикально пролеченный ТТЗ приводит к ухудшению жизненного прогноза. Так, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипер-

тензии, клапанных пороков, нарушений ритма, сердечной недостаточности, и, в меньшей степени, от ишемической болезни сердца увеличена в этой когорте в 1,2 раза, а от цереброваскулярной болезни – в 1,4 раза по сравнению с общей популяцией [11, 17, 29, 30]. Популяционное исследование [25] отдаленных исходов ТТЗ было проведено в Великобритании и Уэльсе с 1950 по 1989 г.г., в ходе которого оценивались «конечные точки» – смертность, инфаркт миокарда, инсульт у пациентов с ТТЗ, получивших радиоiod-терапию. Период наблюдения составил 105 человеко-лет, количество пациентов с ТТЗ – 7209. Число умерших пациентов значительно превысило ожидаемую смертность, рассчитанную с учетом стандартного коэффициента смертности для общей популяции. Среди причин смерти ведущими были сердечные и церебральные катастрофы.

Аналогичные данные были получены и другими исследователями: показано, что развитие ТТЗ у лиц старше 50 лет значительно ухудшает прогноз таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, церебральный и коронарный атеросклероз. Причиной увеличения смертности послужило развитие стойких изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в период ТТЗ [7, 20, 25, 29-31].

Заключение

Таким образом, наибольшего внимания со стороны клинициста требует ТТЗ у пожилых пациентов, для которых крайне важным является его своевременная диагностика. Следует помнить, что у 15% пожилых пациентов ТТЗ клинически манифестирует впервые возникшая фибрилляция предсердий. В когорте пожилых больных клиническими проявлениями ТТЗ могут быть только декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, депрессия и нарушения ритма. С другой стороны, целесообразен контроль тиреоидных гормонов у всех пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий, а так же при трудном контроле ЧСС в случае применения кордарона и при раннем возобновлении аритмии после кардиоверсии.

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. Canaris G., Manowitz N., Mayor G., et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.
2. Hollowell J., Staehling N., Hannon W., et al. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid anti-bodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:488-99.
3. Sawin C., Castelli W., Hershman J., et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. Arch Intern Med. 1985;145:1386-8.
4. Tunbridge W., Evered D., Hall R. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham survey. Clin Endocr. 1977;7:481-9.
5. Vanderpump M., Tunbridge W., French J., et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20year followup study of an English community. Thyroid. 1996;6:155-60.
6. Vanderpump M., Tunbridge W. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman L., Utiger R. The Thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996: 474-82.
7. Shulgina V.J., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Myocardium damage at hyperthyroidism: features of a current, the outcomes, the remote forecast. Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya. 2006;2(4):21-30. (In Russ.) [Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. Клиническая и Экспериментальная Тиреоидология. 2006;2(4):21-30].
8. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A., et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA. 2004;292:2591-9.
9. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk factors of atrial fibrillation or flutter: a population based study. Arch Intern Med. 2004;164:1675-78.
10. Laurberg P., Nohr S., Pedersen K., et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. Thyroid. 2000;10(11):951-63.
11. Faizel O., Michael D.G., Jayne A. Franklin. Hyperthyroidism and Cardiovascular Morbidity and Mortality. Thyroid. 2002;12(6):483-7.
12. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., et al. The spectrum of thyroid disease in an iodine-efficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:561-56.
13. Jayaprasad N., Francis J. Atrial fibrillation and hyperthyroidism. Indian Pacing Electrophysiol J. 2005;5(4):305-11.
14. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. Circulation. 2007;116:1725-35.
15. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. N Engl J Med. 2001;344:501-9.
16. Polikar R., Burger A., Scherrer U., et al. The thyroid and the heart. Circulation. 1993;87:1435-41.
17. Babenko A.J., Grineva E.N., Solntsev V.N. Fibrillation of auricles at hyperthyroidism - development and preservation determinants. Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya. 2013;9(1):29-37. (In Russ.) [Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н., Солнцев В.Н. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения. Клиническая и Экспериментальная Тиреоидология. 2013;9(1):29-37].
18. Babenko A.J. Character of heart geometry at clinical and subclinical hyperthyroidism. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. 2008;4:40-5. (In Russ.) [Бабенко А.Ю. Характер геометрии сердца при клиническом и субклиническом тиреотоксикозе. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2008;4:40-5].
19. Iwasaki T., Naka M., Hiramatsu K., et al. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. Miyahara Y Cardiology. 1989;76:10-7.
20. Faizel O., Franklyn J.A., Roger L., et al. England Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After Antithyroid Therapy A Matched Case-Control Study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:71-81.
21. Sawin C., Geller A., Wolf P., et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994;331:1249-54.
22. Shimizu T., Koide S., Yoshimura Noh J., et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. Thyroid. 2002;12:811-23.
23. Bar-Sela S., Ehrenfeld M., Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. Arch Intern Med 1981;141: 1191-92.
24. Toft A., Boon N. Thyroid disease and the heart. Heart. 2000;84:455-60.
25. Franklyn J., Maisonneuve P., Sheppard M., et al. Mortality after treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med. 1998;338:712-18.
26. Zubkova S. Treatment of infringements of a rhythm of heart at patients with hyperthyroidism. Meditsina Neotlozhnykh Sostoyanii. 2006;1:56-61. (In Russ.) [Зубкова С. Лечение нарушений ритма сердца у больных с тиреотоксикозом. Медицина Неотложных Состояний. 2006;1:56-61].
27. Nakazawa H., Lythall D., Noh J., et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A longterm followup study of patients with postthyrotoxic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2000;21:327-33.
28. Ferro N., Gonnella C., Pietropaolo L., et al. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: results after thyroidectomy. G Chir. 2002;23:431-3.
29. Franklyn J., Sheppard M., Maisonneuve P. Mortality in subjects treated for hyperthyroidism - a prospective cohort study examining the influence of thyroid status. JAMA. 2005;294:71-80.
30. Metso S., Jaatinen P., Huhtala H., et al. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92:2190-96.
31. Hall P., Lundell G., Holm L.E. Mortality in patient treated with hyperthyroidism with iodine-131. Acta Endocrinol. 1993;128:230-4.

About the Authors:

Irina M. Marusenko - MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University

Elena G. Petrova - MD, Endocrinologist, Republican Hospital named after V.A. Baranov

Сведения об авторах:

Марусенко Ирина Михайловна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет

Петрова Елена Григорьевна – врач-эндокринолог, Республиканская больница им. В.А. Баранова

Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца

Елена Владимировна Затонская^{1*}, Геннадий Васильевич Матюшин¹,
Николай Гамлетович Гоголашвили^{1,2}

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

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

Аритмии являются одной из актуальных проблем современной кардиологии. Широкий спектр клинических проявлений нарушений ритма сердца (НРС), выявление их как при различных заболеваниях, так и у здоровых людей обуславливают потребность изучения их распространенности в популяциях. В большинстве проведенных эпидемиологических исследований использовалась однократная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), наиболее доступный для обследования больших групп населения, но малоинформативный метод выявления аритмий. Небольшая частота НРС при однократной записи ЭКГ объясняется кратковременностью регистрации последней. Увеличение продолжительности записи ЭКГ (запись ЭКГ в течение 2 мин, непрерывная регистрация 100 кардиоциклов) приводит к росту частоты аритмий. С широким внедрением в практику мониторингирования ЭКГ по Холтеру, а также с началом использования индивидуальных регистраторов ЭКГ («handheld ECG recording») появились данные, указывающие на значительно более высокую частоту НРС. Полученные в многочисленных исследованиях данные о распространенности аритмий весьма противоречивы и зависят как от особенностей отдельных популяций, так и от методологических подходов, что требует проведения дальнейших эпидемиологических исследований. В то же время основным иницирующим моментом таких исследований является клиническая значимость отдельных нарушений ритма. Однако, если клиническое значение желудочковых тахикардий и фибрилляции предсердий не вызывает в данный момент никаких сомнений, то клиническая значимость экстрасистол, несмотря на высокую распространенность последней, в том числе в прогностически неблагоприятных группах пациентов, является весьма дискуссионной. За последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, которые позволяют задуматься о неблагоприятном влиянии как наджелудочковой, так и желудочковой экстрасистол на течение отдельных сердечно-сосудистых заболеваний. Неоднородные результаты выполненных исследований, а также данные о высокой клинической значимости отдельных НРС делают инициацию дальнейших эпидемиологических исследований в этой области крайне актуальной.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, распространенность, электрокардиограмма, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру.

Для цитирования: Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):403-408. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408>

The Prevalence and Clinical Significance of Cardiac Arrhythmias

Elena V. Zatonskaya^{1*}, Gennady V. Matyushin¹, Nikolay G. Gogolashvili^{1,2}

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

² Research Institute of Medical Problems of the North. Partizana Zheleznyaka ul. 3g, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Arrhythmias are one of the most complex, insufficiently studied, and therefore one of the most urgent problems of modern cardiology. A wide spectrum of clinical manifestations of cardiac rhythm disorders (CRDs), their detection both in various diseases and in healthy people, necessitate the study of their prevalence in populations. In the majority of conducted epidemiological studies a single recording of electrocardiogram (ECG) was used. This is the most usable method for examination of large populations but a little informative for detecting arrhythmias. The small frequency of CRDs detected during ECG recording is due to the short duration of its registration. An increase in the duration of ECG recording (ECG recording for 2 minutes, continuous recording of 100 cardiocycles) leads to an increase in arrhythmias frequency. With a wide introduction in the practice of ECG monitoring by Holter as well as the use of individual recorders of electrocardiogram ("handheld ECG recording") data appeared indicating a much higher frequency of CRDs. Data obtained in numerous studies on the prevalence of arrhythmias are very contradictory and depend both on the characteristics of populations and on methodological approaches, which requires further epidemiological studies. At the same time, the main initiating point of such researches is the clinical significance of certain CRDs. However, if the clinical significance of ventricular tachyarrhythmias and atrial fibrillation does not currently cause any doubt, the clinical significance of extrasystoles is highly controversial, despite the high their prevalence, including this in prognostically unfavorable groups of patients. In recent years, the results of a number of studies have been published that allow to think about the adverse effects of both supraventricular and ventricular extrasystoles of the course of certain cardiovascular diseases. Very heterogeneous results of the performed studies, as well as data about the high clinical significance of individual CRDs, make further epidemiological studies in this field extremely urgent.

Keywords: cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, prevalence, electrocardiogram, Holter monitoring.

For citation: Zatonskaya E.V., Matyushin G.M., Gogolashvili N.G. The Prevalence and Clinical Significance of Cardiac Arrhythmias. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):403-408. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408

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

Received / Поступила: 03.03.2017

Accepted / Принята в печать: 13.03.2017

Введение

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной кардиологии. Аритмии выявляются как при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1-4], так и у здоровых лиц [5, 6]. Спектр клинических проявлений НРС варьируется от бессимптомного до тяжелого течения [7, 8], от прогностически незначимых аритмий до определяющих характер отдаленного исхода [9-12].

Все вышеперечисленное обуславливает потребность изучения распространенности НРС в популяциях, то есть, эпидемиологии данных нарушений.

Интерес к этой проблеме сохраняется на протяжении длительного времени, однако отсутствие единых методологических подходов, а также использование в большинстве исследований однократной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), малоинформативного метода выявления аритмий делают результаты исследований посвященных изучению распространенности НРС весьма противоречивыми [13, 14].

Распространенность нарушений ритма сердца в популяциях

Одним из первых исследований, посвященных данной проблеме, было исследование в Текумсе (США), по результатам которого при однократной регистрации ЭКГ экстрасистолия отмечалась у 6,5% обследованных лиц, в том числе желудочковая – у 3,5% участников. Авторы наблюдали рост распространенности этих нарушений с возрастом и достоверно более высокую частоту внезапной смерти у лиц с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) [15]. Увеличение частоты аритмий с возрастом отмечалось в подавляющем большинстве исследований. Так, в ходе ретроспективного анализа данных 47358 жителей Бельгии, участвовавших в 4 крупных эпидемиологических исследованиях, De Bacquer D. и соавт. выявили НРС у 1,2% обследованных мужчин и у 1% обследованных женщин. Если в возрастной группе 25-34 года аритмии имели место у 0,4% мужчин и у 0,3% женщин, то в возрастной группе 65-74 года отмечалось увеличение распространенности данных нарушений до 4,8% и 3,6%, соответственно [16]. Klink H. и соавт., обследовав 2487 жителей Польши, выявили синусовую тахикардию в 4,2%, экстрасистолию – в 2,7% случаев [17]. При обследовании 3124 сельских жителей Индии (в исследование включались лица без признаков ишемической болезни сердца) ЖЭ была выявлена только у 0,13% участников [18]. При обследовании 11158 жителей Японии Hirose H. и соавт. выявили ЖЭ у 1,4% мужчин и у 1,1% обследованных женщин [19]. Аналогичные результаты были получены Hingorani P. и соавт. при записи ЭКГ у 420 здоровых волонтеров. Частота ЖЭ в этом исследовании составила 1%, наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) была выявлена в 3,8%

случаев [14]. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [20, 21]. Несколько большая частота НРС отмечалась у лиц пожилого и старческого возраста [22, 23]. Так, Klich-Raszka A. и соавт. при обследовании 35 человек в возрасте 100-112 лет выявили экстрасистолию в 28,6% случаев [22].

Небольшая частота аритмий при однократной записи ЭКГ объясняется кратковременностью регистрации последней. В то же время, увеличение длительности записи приводит к росту частоты аритмий. Так, в ходе обследования 673 коренных сельских жителей Якутии производилась не только запись стандартной ЭКГ, но и непрерывная регистрация 100 кардиоциклов. Частота ЖЭ в этом исследовании составила 4,2%, частота НЖЭ – 2,7% [24]. При обследовании аналогичным образом 1203 сельских жителей Красноярского края НЖЭ была выявлена у 8,9%, ЖЭ – у 6,4% лиц. Наджелудочковая экстрасистолия у женщин регистрировалась несколько чаще, чем у мужчин: в 9,4% и 8% случаев, соответственно ($p < 0,05$). У мужчин, наоборот, статистически значимо чаще отмечалась ЖЭ: в 8,4% и в 5,1% случаев, соответственно ($p < 0,05$) [25].

В отдельных исследованиях проводилась непрерывная запись ЭКГ в течение 2 мин, что также привело к увеличению частоты НРС. Так, Simpson R.J. и соавт., обследовав 15792 лиц в возрасте 45-65 лет, выявили ЖЭ в 6% случаев [26]. В ходе обследования 13486 участников исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities Study) при регистрации ЭКГ в течение 2 мин частота ЖЭ составила 5,5% [9].

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ) в общей популяции при однократной регистрации ЭКГ выявляется довольно редко. Так, в двух эпидемиологических исследованиях это нарушение обнаружено не было [24, 25]. По результатам ретроспективного исследования Kamel H. и соавт. распространенность НЖТ составила 0,29%, данная аритмия наблюдалась во всех возрастных группах, причем у женщин – в 2 раза чаще, чем у мужчин [27]. В работе Orejarena L.A. и соавт. отмечено увеличение частоты НЖТ с возрастом: в возрастной группе старше 65 лет исследователи наблюдали это нарушение наиболее часто (в 0,62% случаев) [28].

С широким внедрением в практику мониторинга ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ) появились данные, указывающие на значительно большую частоту НРС. Так, Baratta L. и соавт. при проведении 24-х часового мониторинга ЭКГ лицам пожилого возраста ($n=913$) выявили различные аритмии у 72% обследованных и отмечали рост частоты данных нарушений с возрастом [29]. Наджелудочковая экстрасистолия, по данным Paparella N., Alboni P., при проведении ХМЭКГ наблюдается у 10-20% лиц моложе 20 лет, у 30-60% лиц в возрасте 20-60 лет и у 90% лиц старше 75 лет [30].

Manolio T. и соавт. и провели 24-х часовое мониторирование ЭКГ 1372 лицам в возрасте 65 лет и старше без явных признаков ССЗ. Наиболее часто в данной группе выявлялась НЖЭ: у 97,2% обследованных мужчин и у 97,3% обследованных женщин. Несколько реже отмечалась ЖЭ: у 88,7% мужчин и у 76% женщин. Частая НЖЭ (более 15 в час) наблюдалась у 28,2% обследованных мужчин и у 18,1% обследованных женщин. Частая ЖЭ (более 15 в час) у мужчин была выявлена в 24,9%, у женщин – в 13,7% случаев. Эпизоды НЖТ (3 и более комплекса подряд) были зарегистрированы у 47,7% мужчин и у 49,9% женщин. Эпизоды желудочковой тахикардии (3 и более комплексов подряд) отмечались у 13% мужчин и у 4,3% женщин, эпизоды желудочковой тахикардии (15 и более комплексов подряд) – у 0,2% мужчин и 0,3% женщин [31].

При проведении ХМЭКГ в популяции сельских коренных жителей Якутии (исследование было проведено 146 участникам) частота НРС составила 56,9%. Наиболее часто регистрировалась ЖЭ (в 37,6% случаев), несколько реже – НЖЭ (в 34,9% случаев). С возрастом отмечалось значительно увеличение как частоты ЖЭ, так и частоты НЖЭ [24]. В популяции сельских жителей Красноярского края ХМЭКГ было проведено 215 обследованным. В этой популяции наиболее часто выявлялась НЖЭ (в 56,7% случаев), реже – ЖЭ (в 34,4% случаев), неустойчивые пароксизмы НЖТ наблюдались у 10,2% обследованных [25]. В исследовании с использованием ХМЭКГ 1273 здоровых волонтеров в возрасте 18-65 лет Hingorani P. и соавт. выявили НЖЭ у 60,8%, ЖЭ – у 43,4%, неустойчивые пароксизмы НЖТ – у 2,2%, неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии – у 0,7% участников [32].

Большое количество исследований посвящено изучению распространенности фибрилляции предсердий (ФП) ввиду высокой клинической значимости данной аритмии [33,34]. В 1982 г. Kannel W.B. и соавт. опубликовали данные Фрамингемского исследования, согласно которым частота ФП составила 21,5 случаев на 1000 мужчин и 17,1 случаев – на 1000 женщин. Авторы отметили значительное увеличение распространенности ФП с возрастом. Если в возрастной группе 25-34 года частота данного нарушения составила 2,6 случая на 1000 мужчин и 2,2 случая на 1000 женщин, то в группе 55-64 года распространенность ФП составила 37,9 случаев на 1000 мужчин и 29,9 случаев на 1000 женщин [35]. В крупном исследовании ATRIA (the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation) ФП была выявлена у 17974 из 1,89 миллиона человек (распространенность составила только 0,95%). У мужчин данная аритмия встречалась статистически значимо чаще, чем у женщин: в 1,1% и в 0,8% случаев, соответственно ($p < 0,001$). Частота ФП значительно увеличивалась с возрастом: с 0,1% в группе моложе 55 лет до 9% в группе 80 лет и старше [36]. По дан-

ным Murphy N.F. и соавт., полученным в ходе анализа деятельности врачей общей практики, распространенность ФП в Шотландии составила 9,4 случаев на 1000 мужчин и 7,9 случаев – на 1000 женщин ($p < 0,001$). Авторы также отмечали увеличение частоты ФП с возрастом: до 71 случаев на 1000 пациентов в возрасте старше 85 лет [37]. По данным Wilke T. и соавт. распространенность ФП в Германии составила 2,132% [38]. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [17, 39-43]. Таким образом, в большинстве исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, частота ФП в среднем составила 1-2%.

Значительно реже данное нарушение ритма выявлялось в популяциях Юго-Восточной Азии и Японии. Так, среди жителей Таиланда ФП по данным однократной регистрации ЭКГ с одинаковой частотой отмечалась у мужчин и женщин (0,36%) [21]. Iwahana H. и соавт., обследовав 10929 жителей Японии, выявили ФП только у 54 человек (распространенность составила 0,49%) [44]. Li Y. и соавт. в ходе исследования 19363 жителей Китая зарегистрировали ФП у 0,78% мужчин и у 0,76% обследованных женщин [45].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство вышеперечисленных данных было получено при записи стандартной ЭКГ. Использование ХМЭКГ и индивидуальных регистраторов ЭКГ («handheld ECG recording») привело к увеличению случаев выявления ФП. Так, в ходе исследования 673 коренных сельских жителей Якутии по данным стандартной ЭКГ распространенность ФП составила только 0,7%, данное нарушение было выявлено у 0,9% обследованных мужчин и у 0,5% обследованных женщин. При проведении ХМЭКГ пароксизмы ФП длительностью более 30 сек были зарегистрированы у 1,4% обследованных с синусовым ритмом на ЭКГ. Таким образом, распространенность ФП в данной популяции составила 2,1% [24]. В исследовании 1203 сельских жителей Красноярского края ФП по данным однократной регистрации ЭКГ наблюдалась у 1,5% обследованных, частота этой аритмии у мужчин и у женщин была одинаковой. При проведении ХМЭКГ пароксизмы ФП были выявлены у 2,8% обследованных лиц с синусовым ритмом на ЭКГ. Распространенность ФП в этой популяции при объединении результатов двух методов исследования составила 4,3% [25]. Svennberg E. и соавт. при обследовании 7173 жителей Швеции в возрасте 75-76 лет исходно зарегистрировали ФП у 9,3% обследованных. При отсутствии данных о наличии ФП пациентам рекомендовалась эпизодическая регистрация ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ («handheld ECG recording») в течение 2 нед. При использовании данного устройства ФП была выявлена дополнительно у 3% жителей, общая распространенность ФП в данной популяции составила 12,3% [46]. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [47, 48].

Клиническая значимость нарушений ритма сердца

Полученные в многочисленных исследованиях данные о распространенности НРС весьма противоречивы, и зависят как от особенностей отдельных популяций, так и от методологических подходов, что требует проведения дальнейших эпидемиологических исследований. В то же время основным иницирующим моментом таких исследований является клиническая значимость отдельных нарушений ритма. Однако, если клиническое значение желудочковых тахикардий [1, 2, 10], ФП [33, 34, 44] не вызывает в данный момент никаких сомнений, то клиническая значимость экстрасистол, несмотря на высокую распространенность последних, в том числе в прогностически неблагоприятных группах пациентов [3, 4, 5], является весьма дискуссионной. За последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, которые позволяют задуматься о неблагоприятном влиянии как наджелудочковой, так и желудочковой экстрасистолы на течение отдельных ССЗ.

Так, Inohara T. и соавт. осуществили проспективное наблюдение 7692 человек без исходных признаков ССЗ в течение 15 лет. Наджелудочковая экстрасистолия в ходе регистрации ЭКГ имела место только у 0,8% обследованных лиц. Данные полученные в ходе регрессионного анализа Cox показали, что НЖЭ была независимым предиктором смерти от всех причин [относительный риск (ОР) 1,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07-2,24; $p=0,020$] и сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,03; 95% ДИ 1,12-3,66; $p=0,019$) [49]. В ходе другого, также выполненного в Японии, проспективного исследования (63 197 человек наблюдались в течение 14 лет), наличие у обследованных НЖЭ по данным ЭКГ значительно увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти как у мужчин (ОР 1,22; 95% ДИ 1,04-1,44), так и у женщин (ОР 1,48; 95% ДИ 1,25-1,74). Кроме того у женщин значительно увеличивался риск фатального инсульта (ОР 1,63; 95% ДИ 1,30-2,05) и риск смерти от всех причин (ОР 1,21; 95% ДИ 1,09-1,34). Как у мужчин, так и у женщин НЖЭ значительно увеличивала риск развития ФП [50]. В исследовании Qureshi W. и соавт. наличие НЖЭ ассоциировалось в дальнейшем со значимым увеличением риска смерти от всех причин (ОР 1,41; 95% ДИ 1,08-1,80), риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,78; 95% ДИ 1,26-2,44) [51].

Larsen B.S. и соавт. в ходе проспективного наблюдения за 678 участниками Copenhagen Holter Study выявили повышенный риск инсульта, в том числе фатального, у пациентов с повышенной предсердной эктопической ак-

тивностью (30 и более НЖЭ за ч, «пробежки» НЖТ 20 и более комплексов подряд). Относительный риск инсульта в этой группе пациентов составил 2,28 (95% ДИ 1,34-3,88; $p=0,002$), а фатального инсульта – 1,38 (95% ДИ 1,02-1,87; $p=0,036$). Только у 14,3% пациентов с исходной повышенной предсердной эктопической активностью до инсульта развилась ФП [52]. Cheriya P. и соавт. более 14 лет наблюдали 14574 участников исследования ARIC без явных ССЗ. Пациенты, у которых исходно в ходе 2-х минутной записи ЭКГ регистрировалась ЖЭ, имели более высокий риск внезапной смерти (ОР 2,09; 95% ДИ 1,22-3,56), смерти от ишемической болезни сердца (ОР 2,18; 95% ДИ 1,53-3,12), а также более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02-1,50). Наличие у пациентов НЖЭ, в отличие от ЖЭ, не влияло на риск возникновения вышеперечисленных событий [7]. В исследовании Hirose H. и соавт. наличие ЖЭ значимо увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти у мужчин без признаков ССЗ (ОР 5,29; 95% ДИ 1,64-17,0), у женщин значимого увеличения риска не наблюдалось [19].

В ряде исследований показано значимое влияние ЖЭ на риск развития хронической сердечной недостаточности [9, 12] и риск развития инсульта [53].

По данным мета-анализа Lee V. и соавт. ЖЭ значимо увеличивала риск неблагоприятных исходов (ОР 1,72; 95% ДИ 1,28-2,31) у лиц без явных ССЗ [54]. Аналогичные данные были получены и в мета-анализе Ataklte F. и соавт. [55]. По данным этого мета-анализа у лиц с ЖЭ в сравнении с пациентами без данного нарушения был значительно выше риск развития как внезапной смерти (ОР 2,64; 95% ДИ 1,93-3,63), так и риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,07; 95% ДИ 1,71-2,50).

Заключение

Таким образом, на данный момент мы имеем большое количество исследований, посвященных изучению распространенности аритмий в различных популяциях. Однако весьма неоднородные результаты выполненных исследований, а также данные о высокой клинической значимости отдельных НРС делают инициацию дальнейших эпидемиологических исследований в этой области крайне актуальной.

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

- Gorenk B., Blomstrom Lundqvist C., Brugada Terradellas J., et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014;16:1655-73.
- Rahimi K., Watzlawek S., Thiele H., et al. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J*. 2006;27:1706-11.
- Gogolashvili N.G., Litvinenko M.V., Pochikaeva T.N., et al. Ventricular arrhythmia prevalence and treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients who suffered myocardial infarction within the last year. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(5):57-62. (In Russ.) [Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Почикаева Т.Н. и др. Частота желудочковых аритмий и возможности их лечения препаратом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(5):57-62].
- Gogolashvili N.G., Litvinenko M.V., Pochikaeva T.N., et al. Possibilities of a preparation omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with ventricular arrhythmias and myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2011;51(8):28-31. (In Russ.) [Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Почикаева Т.Н. и др. Возможности препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе. *Кардиология*. 2011;51(8):28-31].
- Parmon E.V., Treshkur T.V., Shlyakhto E.V. Idiopathic ventricular arrhythmias (problem analysis). *Vestnik Aritmologii*. 2003;31:60-71. (In Russ.) [Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). *Вестник Аритмологии*. 2003;31:60-71].
- Hwang J.K., Park S.J., On Y.K., et al. Clinical characteristics and features of frequent idiopathic ventricular premature complexes in the Korean population. *Korean Circ J*. 2015;45(5):391-7.
- Cheriyath P., He F., Peters I., et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the atherosclerosis risk in communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2011;107(2):151-5.
- Ephrem G., Levine M., Friedmann P., Schweitzer P. The prognostic significance of frequency and morphology of premature ventricular complexes during ambulatory holter monitoring. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(2):118-25.
- Agarwal S.K., Simpson R.J. Jr., Rautaharju P., et al. Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol*. 2012;109(1):105-9.
- Picini J.P., White J.A., Mehta R.H., et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2012;126(1):41-9.
- Mamchur S.E., Ardashev A.V. Sudden cardiac death and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Vestnik Aritmologii*. 2014;76:30-6. (In Russ.) [Мамчур С.Е., Ардашев А.В. Внезапная сердечная смерть и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Вестник Аритмологии*. 2014;76:30-6].
- Dukes J.W., Dewland T.A., Vittinghoff E., et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(2):101-9.
- Murakoshi N., Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circ J*. 2013;77:2419-31.
- Hingorani P., Karnad D.R., Natekar M., et al. Baseline and new-onset morphologic ECG abnormalities in healthy volunteers in phase I studies receiving placebo: changes over a 6-week follow-up period. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(7):776-84.
- Chiang B.N., Perlman L.V., Fulton M. Predisposing factors in sudden cardiac death in Tecumseh (Michigan): A prospective study. *Circulation*. 1970;41(1):31-4.
- De Bacquer D., De Backer G., Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart*. 2000;84(6):625-33.
- Klich A., Kocemba J., Potocka-Plazak K. Rhythm and conduction disorders among the adult population. *Epidemiologic data. Przegl Lek*. 1994;51(2):104-6.
- Gupta R., Sharma S. Prevalence of asymptomatic electrocardiographic abnormalities in a rural population. *J Assoc Physicians India*. 1996;44(11):775-7.
- Hirose H., Ishikawa S., Gotoh T., et al. Cardiac mortality of premature ventricular complexes in healthy people in Japan. *J Cardiol*. 2010;56(1):23-6.
- Lok N.S., Lau C.P. Prevalence of palpitations, cardiac arrhythmias and their associated risk factors in ambulant elderly. *Int J Cardiol*. 1996;54(3):231-6.
- Kiatchoosakun S., Pachirat O., Chirawatkul A., et al. Prevalence of cardiac arrhythmias in Thai community. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(7):727-33.
- Klich-Raczka A., Zyczkowska J., Grodzicki T. Electrocardiogram in centenarians. *Kardiol Pol*. 2003;58(4):275-81.
- Molander U., Dey D.K., Sundh V., Steen B. ECG abnormalities in the elderly: prevalence, time and generation trends and association with mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15(6):488-93.
- Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ia., Polikarpov L.S. The frequency of heart rhythm disturbances in rural population of Yakutia. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal*. 2004;2:79-82. (In Russ.) [Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.И., Поликарпов Л.С. Частота аритмий сердца в популяции коренного сельского населения Якутии. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2004; 2: 79-82].
- Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ia., Polikarpov L.S., Karpov R.S. Incidence of heart rate disorders in rural population of Krasnoyarsk region. *Ter Arkhiv*. 2004;76(1):41-4. (In Russ.) [Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.И., Поликарпов Л.С., Карпов Р.С. Частота аритмий сердца в популяции сельского населения Красноярского края. *Терапевтический Архив*. 2004; 76(1):41-4].
- Simpson R.J. Jr., Cascio W.E., Schreiner P.J., et al. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;143(3):535-40.
- Kamel H., Elkind M.S., Bhav P.D., et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1550-4.
- Orejarena L.A., Vaidait H.Jr., DeStefano F., et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):150-7.
- Baratta L., Maffeo N., Tubani L., et al. Arrhythmias in the aged: prevalence and correlation with symptoms. *Recent Prog Med*. 1996;87(3):96-101.
- Paparella N., Alboni P. Classification and prevalence of supraventricular tachyarrhythmia. *Cardiologia*. 1991;36(8):7-10.
- Manolio T.A., Furberg C.D., Rautaharju P.M., et al. Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(4):916-25.
- Hingorani P., Karnad D.R., Rohekar P., et al. Arrhythmias seen in baseline 2-hour Holter ECG recordings in healthy normal volunteers during phase 1 clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(7):885-93.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- Benjamin T.A., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
- Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1018-22.
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation (AF) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
- Murphy N.F., Simpson C.R., Jhund P.S., et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93(5):606-12.
- Wilke T., Groth A., Mueller S., et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-93.
- Claes N., Van Laethem C., Goethals M., et al. Prevalence of atrial fibrillation in adults participating in a large-scale voluntary screening programme in Belgium. *Acta Cardiol*. 2012;67(3): 273-8.
- Schnabel R.B., Wilde S., Wild P.S., et al. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(16):293-9.
- Meschia J.F., Merrill P., Soliman E.Z., et al. Racial disparities in awareness and treatment of atrial fibrillation: the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Stroke*. 2010;41(4):581-7.
- Mandalenakis Z., Von Koch L., Eriksson H., et al. The risk of atrial fibrillation in the general male population: a lifetime follow-up of 50-year-old men. *Europace*. 2015;17(7):1018-22.
- Schnabel R.B., Johannsen S.S., Wild P.S., Blankenberg S. Prevalence and risk factors of atrial fibrillation in Germany: data from the Gutenberg Health Study. *Herz*. 2015;40(1):8-15.
- Iwahana H., Ishikawa S., Ishikawa J., et al. Atrial fibrillation is a major risk factor for stroke, especially in women: the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol*. 2011;21(2):95-101.
- Li Y., Wu Y.F., Chen K.P., et al. Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors. *Biomed Environ Sci*. 2013;26(9):709-16.
- Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F., et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKE-STOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.
- Engdahl J., Andersson L., Mirkaya M., Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127(8):930-7.
- Hendrikx T., Hornsten R., Rosenqvist M., Sandstrom H. Screening for atrial fibrillation with baseline and intermittent ECG recording in an out-of-hospital population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:41.
- Inohara T., Kohsaka S., Okamura T., et al. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort. *PLoS One*. 2013;8(11):e80853.
- Murakoshi N., Xu D., Sairenchi T., et al. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J*. 2015;36(3):170-8.
- Qureshi W., Shah A.J., Salahuddin T., Soliman E.Z. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol*. 2014;114(1):59-64.
- Larsen B.S., Kumarathurai P., Falkenberg J., et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41.
- Agarwal S.K., Chao J., Peace F., et al. Premature ventricular complexes on screening electrocardiogram and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46(5):1365-7.
- Lee V., Hemingway H., Harb R., et al. The prognostic significance of premature ventricular complexes in adults without clinically apparent heart disease: a meta-analysis and systematic review. *Heart*. 2012;98(17):1290-8.
- Ataklte F., Erqou S., Laukkanen J., Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1263-70.

About the Authors:

Elena V. Zatonskaya - MD, Post-Graduate Student, Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Professional Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Gennady V. Matyushin - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Professional Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Nikolay G. Gogolashvili - MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Professional Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; Head of Cardiology Department, Research Institute of Medical Problems of the North

Сведения об авторах:

Затонская Елена Владимировна – аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

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

Гоголашвили Николай Гамлетович – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Институт последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; зав. кардиологическим отделением, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек

Фарид Исмагильевич Беялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Россия, 664079, Иркутск, мкр. Юбилейный 100

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) с коморбидной дисфункцией почек характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом независимо от выбранной стратегии лечения коронарного заболевания. В статье рассматриваются особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов со сниженной функцией почек, включая терминальную почечную недостаточность. Анализ исследований показал возрастание сложностей в диагностике коронарного заболевания, снижение эффективности медикаментозного и инвазивного лечения.

Приведенные в работе данные научных исследований могут позволить практикующим кардиологам эффективнее и безопаснее проводить лечение стабильной ИБС с коморбидной дисфункцией почек.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дисфункция почек, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность.

Для цитирования: Беялов Ф.И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):409-415. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-409-415>

Ischemic Heart Disease and Renal Dysfunction

Farid I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Yubileinii mkrn 100, Irkutsk, 664079 Russia

The ischemic heart disease (IHD) with comorbid kidney dysfunction has more severe course and worse prognosis, regardless of the chosen therapeutic strategy for the treatment of coronary disease. Traits of diagnosis and treatment of IHD in patients with renal dysfunction, including end-stage kidney disease, are discussed. The analysis of the studies showed increasing difficulties in the diagnosis of IHD, and decrease in the effectiveness of drug and invasive treatment.

Results of large randomized and observational studies can help to treat patients with IHD and comorbid renal dysfunction more effectively and safe.

Keywords: ischemic heart disease, renal dysfunction, chronic kidney disease, end-stage kidney disease.

For citation: Belyalov F.I. Ischemic Heart Disease and Renal Dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):409-415. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-409-415

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

Введение

Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (ИБС) достаточно хорошо разработаны, но при ведении пациентов с коморбидными болезнями часто возникают трудности [1]. Особое место среди сопутствующих заболеваний занимает весьма распространенная хроническая болезнь почек (ХБП), которую относят к большим факторам риска сердечно-сосудистых болезней [2]. Причиной смерти пациентов с дисфункцией почек значительно чаще является ИБС, нежели терминальная почечная недостаточность (ТПН).

В статье обсуждаются особенности диагностики и лечения у пациентов с ИБС и нарушением функции почек. Актуальность этой проблемы с каждым годом повышается ввиду увеличения числа пожилых пациентов с ИБС и выраженной дисфункцией почек.

Эпидемиология

Исследования свидетельствуют о высокой частоте почечной дисфункции у пациентов с ИБС. Например, при стабильной ИБС в 52% случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была ниже 75 мл/мин/1,73 м² по данным исследования EUROPA [3].

С другой стороны, у пожилых пациентов старше 65 лет с нетерминальной дисфункцией почек чаще выявляли атеросклеротическую болезнь сердца (42,5 против 16,5%) и инфаркта миокарда (10 против 2%) по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, по данным американского регистра USRDS [4].

По результатам коронарной ангиографии трех-сосудистое поражение коронарных артерий (>50%) определялось у 53% пациентов с умеренной и выраженной дисфункцией почек, и у 28% – с тяжелой дисфункцией или нормальной функцией почек [5].

Received / Поступила: 17.10.2016

Accepted / Принята в печать: 16.01.2017

Связь нарушения функции почек и коронарного атеросклероза подтверждена при аутопсии: при рСКФ ≥ 60 , 45-59, 30-44 и < 30 мл/мин/1,73 м² выраженный атеросклероз коронарных артерий найден, соответственно, в 34, 42, 52 и 53 % случаев [6].

В исследовании COURAGE среди пациентов со стабильной ИБС наличие ХБП увеличило риск инфаркта миокарда, смерти, новых случаев сердечной недостаточности в 1,5 раза [7]. Двухлетняя выживаемость после острого инфаркта миокарда составила 57 % при 1-2 стадиях и 30 % – при 4-5 стадиях ХБП [4]. Риск появления в течение 2 лет инфаркта миокарда был выше при наличии ХБП, чем у пациентов с сахарным диабетом [8].

Таким образом, определяются двунаправленные связи ИБС и дисфункции почек с повышением частоты заболеваний и ухудшением прогноза ИБС при более тяжелой ХБП.

Патофизиология

Помимо традиционных факторов риска ИБС (сахарный диабет, артериальная гипертензия), нарушение функции почек ассоциируется с большей выраженностью воспаления, симпатической активности, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, ранимости бляшки, кальцификации сосудов и с анемией [9].

Повышенная активность симпатоадреналовой системы часто определяется при дисфункции почек и ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессированием болезни почек [10-12].

В случаях сниженной функции почек нередко определяется микроваскулярная дисфункция, приводящая к ишемии миокарда [13, 14].

У пациентов с ХБП атеросклеротическая бляшка была больше насыщена липидами и меньше соединительной тканью, соответственно, увеличена ранимость бляшки [15].

Дисфункция почек сопровождается более тяжелым коронарным атеросклерозом, в то же время коллатеральный кровоток не снижается [16, 17].

Нередко ХБП ассоциируется с кальцификацией атеросклеротических бляшек и медиальной оболочки коронарных артерий. Этот феномен связывают с гиперпаратиреозом, который прогрессивно развивается по мере ухудшения функции почек и почти всегда выявляется при ТПН. Накопление кальция в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах способствует изменению артериального давления, сократимости миокарда, сердечного метаболизма и вазодилатационного резерва, способствуя ишемии миокарда. Не случайно при нарушении фосфорно-кальциевого обмена значительно повышается общая и сердечно-сосудистая смертность [18].

Диагностика хронической болезни почек

Для оценки функции почек обычно рассчитывают скорость клубочковой фильтрации по специальным формулам, которые могут иметь разную предсказательную ценность. В последнее время предпочтение отдают формуле СКД-EPI, обладающей большей точностью при сопоставлении с реальной скоростью клубочковой фильтрации.

Оценка рСКФ по формуле СКД-EPI на основе цистатина или цистатина/креатинина лучше прогнозирует тяжесть ИБС (Syntax ≥ 23), чем другие формулы [19]. Оценка рСКФ по формуле СКД-EPI лучше предсказывала исходы коронарного вмешательства, чем формулы Кокрофта-Голта и MDRD [20]. Традиционно расчет клиренса креатинина по Кокрофту-Голту продолжает широко использоваться для определения доз лекарственных препаратов, выводящихся через почки.

Диагностика ишемической болезни сердца

Снижение функции почек может повлиять на клинику коронарного заболевания. При ХБП часто встречается бессимптомная ишемия миокарда, которая ассоциируется с повышением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Например, после коронарного вмешательства бессимптомная ишемия миокарда определялась у 21 % пациента с нормальной функцией почек и у половины пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [21]. В этом исследовании сочетание бессимптомной ишемии миокарда и ХБП ассоциировалось с двукратным увеличением 10-летней смертности.

У пациентов с ХБП коронарное заболевание чаще дебютирует с инфаркта миокарда, нередко малосимптомного, а не со стенокардии [22].

Диагностика ИБС у пациентов с коморбидной ХБП затруднена снижением специфичности депрессии ST и физических возможностей при выполнении стресс-тестов.

При нарушении функции почек на электрокардиограмме нередко обнаруживают снижение сегмента ST и инверсию зубца T, связанных с гипертрофией миокарда левого желудочка, анемией, электролитными нарушениями, диализом.

Кальцификация коронарных артерий, тесно связанная с выраженностью атеросклероза, в условиях нарушения минерального обмена может быть неточно интерпретирована.

Использование контрастных агентов для рентгеновской, компьютерной и магнитно-резонансной томографии существенно ограничивается нефротоксичностью.

Острое повреждение почек после ангиографии регистрируется в 10-40 % случаев, возрастая при более

тяжелой исходной недостаточности почек и дисфункции левого желудочка. В 10% случаях контрастной нефропатии в последующем развивается стойкое нарушение функции, требующее диализа, поэтому у пациентов с ХБП коронарная ангиография используется значительно реже. В этой связи актуальна точная оценка риска контрастной нефропатии, которую можно проводить с помощью специальных шкал (например, Mehran или AGEF), точность которых, однако, невысока [23, 24].

Для снижения риска рентгеноконтрастной нефропатии рекомендуют предварительное введение 0,45% раствора натрия хлорида, ацетилцистеина, уменьшение дозы контраста, статины [25]. Существенного различия частоты контрастной нефропатии при введении низкоосмолярного йопамидола и нормоосмолярного йодоксанола в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании выявлено не было [26]. Назначение розувастатина в высоких дозах (40 мг при поступлении и далее 20 мг/сут) предупреждало развитие контраст-индуцированного острого повреждения почек в исследовании PRATO-ACS [27].

Кроме того, целесообразно ограничить применение ангиографии для пациентов, которым предполагается проведение коронарного шунтирования или ангиопластики.

Медикаментозное лечение

Средиземноморская диета снижает риски сердечно-сосудистых заболеваний, но оценка ее влияния на дисфункцию почек оказалась противоречивой [28, 29].

Сложности в оценке эффективности лечения ИБС у пациентов с ХБП связаны во многом с распространенным исключением последних из более надежных рандомизированных контролируемых исследований [30, 31]. Вместе с тем, нетяжелая дисфункция почек не создает существенных препятствий для эффективного медикаментозного лечения ИБС [32].

Антиангинальные препараты. Лечение стенокардии у пациентов с тяжелой дисфункцией почек проводится и при нормальной функции почек с помощью антиангинальных, противотромботических препаратов и статинов с учетом фармакокинетики и влияния на функцию почек.

Бета-адреноблокаторы помогают нивелировать повышенную симпатическую активность. В ретроспективном исследовании ССР у пациентов с уровнем креатинина >124 мкмоль/л применение бета-адреноблокаторов в течение 2 лет после инфаркта миокарда привело к снижению смертности [33]. В ретроспективном когортном исследовании у пожилых пациентов, принимавших атенолол, выживаемость была выше, чем у принимавших метопролола тартрат, при сопоставимой частоте гипотензии и брадикардии [34].

Следует учесть, что неселективные бета-адреноблокаторы повышают калиемию, например, надолол в дозе 80 мг/сут увеличил содержание калия в плазме в среднем на 1,2 ммоль/л [35]. Показано, что липофильные бета-адреноблокаторы (метопролол) в большей степени снижают клубочковую фильтрацию, чем гидрофильные препараты (атенолол).

Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) могут снизить протеинурию, а данные по влиянию дигидропиридинов (нифедипин, амлодипин) весьма противоречивы. Последние, наряду со снижением артериального давления, расслабляют приносящие артериолы клубочков и способствуют передаче повышенного системного давления крови в капилляры клубочков. В этом случае, как показало исследование GISEN, может подняться внутриклубочковое давление и усиливаться протеинурия – маркер повреждения клубочков и повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, что делает рациональным добавление ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [36].

Дозы нитратов, антагонистов кальция (амлодипин, дилтиазем, нифедипин, фелодипин) и некоторых бета-адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол) при нарушении функции почек не изменяются.

Триметазидин при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин ограничен 35 мг однократно, а при более тяжелой дисфункции почек, согласно рекомендациям СНМР, не показан.

Гиполипидемические средства. Известно, что длительное, особенно интенсивное, лечение статинами приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и даже ее небольшому регрессу, а также снижает частоту фатальных и нефатальных ишемических событий.

Во многих исследованиях была показана способность статинов снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и нетяжелой дисфункцией почек ($\text{pСКФ} > 30$ мл/мин/1,73 м²), в то время как при тяжелом нарушении функции почек и диализе эффективность статинов значительно снижается [37-39].

Повышение дозы статинов увеличивает эффект последних, так у пациентов с диабетом и умеренной ХБП увеличение дозы аторвастатина с 10 до 80 мг снизило риск сердечно-сосудистых событий на 35% в исследовании TNT [40].

В то же время нужно учитывать возрастание риска осложнений лечения, особенно тяжелой миопатии. При ХБП 3-5 стадий рекомендуется ограничить дозы аторвастатина до 20 мг/сут, розувастатина до 10 мг/сут, симвастатина до 40 мг/сут, флувастатина до 80 мг/сут, эзетимиба до 10 мг/сут из-за повышения риска побочных эффектов [41]. Кроме того, заслуживают внимания пре-

рывистые режимы приема препаратов, например, через день [42, 43].

Снижение холестерина липопротеинов низкой плотности с помощью эзетимиба и симвастатина у пациентов с ХБП не уменьшило риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследовании SHARP [44].

Противотромботические препараты. Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов со стабильной ИБС или высоким риском ИБС и коморбидной ХБП снизило риск инфаркта миокарда (-17%), но не повлияло на общую сердечно-сосудистую смертность и риск инсульта, при этом увеличился риск больших кровотечений ($+33\%$) по данным кохрейновского мета-анализа 27 рандомизированных исследований [45].

Считается, что применение АСК, особенно при тяжелой ХБП, может привести к ухудшению функции почек и повышению риска кровотечений. Например, у пожилых пациентов с нормальной функцией почек аспирин снизил клиренс креатинина после 2 нед лечения, причем этот эффект сохранялся у некоторых пациентов в течение последующих 3 нед [46].

При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² снижается антитромбоцитарный эффект клопидогрела и, соответственно, повышается риск неблагоприятных событий после коронарного вмешательства [47, 48].

Тикагрелор снизил абсолютный риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией почек в большей степени за счет более высокого риска в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [49].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Хорошо известна способность ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина 2 замедлять прогрессирование болезни почек при наличии протеинурии, в том числе, и при тяжелых нарушениях функции почек [2]. Результаты исследований эффективности ингибиторов АПФ при стабильной ИБС оказались противоречивыми в исследованиях EUROPA и PEACE, собственного антиангинального эффекта у ИАПФ выявлено не было [50]. В то же время, обсуждается возможность использования ИАПФ при микроваскулярных формах стенокардии.

Реваскуляризация

У пациентов с ИБС высокого риска рекомендуют механическое восстановление коронарного кровотока в случаях приемлемого прогноза периперационных осложнений. Наличие дисфункции почек снижает эффективность операции и повышает периперационные риски. Не случайно в широко используемые шкалы периперационного риска EuroScore II и NCDRPCI включена оценка функции почек.

Реваскуляризация миокарда с помощью коронарного вмешательства или шунтирования избавляет пациентов от симптомов и в ряде случаев может увеличить долгосрочную выживаемость, особенно при поражении 3-х сосудов или ствола, хотя при этом возрастает госпитальная летальность и риск осложнений [51, 52].

У пациентов с ХБП 3b-5 стадий при коронарном шунтировании по сравнению с коронарным вмешательством реже развивались инфаркты миокарда и требовались повторные реваскуляризации по данным мета-анализа [53]. В то же время после коронарного шунтирования в 3 раза увеличился риск постоянного гемодиализа, чем при стентировании [54].

Коронарное шунтирование. Чем хуже функция почек, тем выше операционная летальность – от 2% при нормальной функции почек до 9% при почечной недостаточности и диализе [55]. Нарушение функции почек ухудшает и отдаленный прогноз – в течение 5 лет после коронарного шунтирования риск смерти при рСКФ 60-90, 30-60 и <30 мл/мин увеличился в 1,2, 1,8 и 5,2 раза, соответственно, по сравнению с нормальной функцией почек [56].

Одной из проблем реваскуляризации, чаще встречающейся при коронарном шунтировании, является острое повреждение почек [57]. Полное восстановление функции почек после операции может улучшить отдаленный прогноз смерти, хотя ее риск остается повышенным по сравнению с больными без ухудшения функции почек после коронарного шунтирования [58].

Проведение коронарного шунтирования на работающем сердце по сравнению с операцией на остановленном сердце (с использованием искусственного кровообращения) снижает риск послеоперационного острого умеренного повреждения почек, однако, через год частота нарушений функции почек у пациентов в этих группах не различалась [59].

Коронарное вмешательство. У пациентов с ХБП эффективность коронарного вмешательства снижается, а риски осложнений возрастают [60, 61]. В исследовании COURAGE анализ подгруппы пациентов с ХБП на 3-4 стадиях не выявил пользы коронарного вмешательства [7].

При дисфункции почек (рСКФ <60 мл/мин) и ТПН госпитальная летальность увеличилась в 2,9 (1,3%) и 3,7 раза (2,1%) по сравнению с нормальной функцией почек [62]. Частично плохой прогноз может быть обусловлен снижением эффективности клопидогрела и увеличением риска тромбоза стента [63].

При почечной дисфункции ухудшается и отдаленный прогноз – 5-летний риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти возрос в два раза при уровне креатинина плазмы >115 мкмоль/л [64].

У пациентов с ХБП повышение смертности после коронарного вмешательства не зависело от типа ис-

пользованного стента [65]. Вместе с тем, стенты, выделяющие лекарства, эффективнее и безопаснее голометаллических стентов. Например, по данным мета-анализа исследований у пациентов с ХБП имплантация лекарственных стентов снизила частоту реваскуляризаций (рестеноза) на 39% и на 15% – риск инфаркта миокарда по сравнению с голометаллическими стентами при сопоставимой частоте тромбоза стента [66].

Тяжелая дисфункция почек

Несмотря на тяжелое нарушение функции почек, почти половина смертей пациентов с ТПН обусловлена ИБС [2]. Ведение ИБС у пациентов с тяжелой дисфункцией почек и заместительной терапией может иметь существенные особенности.

В когорте пациентов на диализе у пациентов с наличием или отсутствием стенокардии в 63% случаев выявлены значимые стенозы больших коронарных артерий: в среднем 3,3 повреждения на одного пациента [9]. Атеросклероз при ТПН достаточно быстро прогрессирует – в течение 30 мес у 62% пациентов определяли увеличение бляшек или появление новых при повторных ангиографиях [67].

Проблемы в диагностике ИБС доставляет высокая частота бессимптомных форм – у половины пациентов в начале заместительной терапии выявили бессимптомные стенозы коронарных артерий [68]. У пациентов на диализе, госпитализированных с инфарктом миокарда, в 56% определялась безболевая форма, против 32% без диализа [69].

Затрудняет диагностику ИБС сниженная чувствительность и специфичность болей в груди (51 и 59%) и стресс-теста с ЭКГ (35 и 64%) [70]. Поэтому чаще используют визуальные стресс-тесты, основанные на сцинтиграфии миокарда или эхокардиографии.

Следует учитывать, что стресс-тест со сцинтиграфией миокарда не выявляет значительное число значимых коронарных стенозов, определяемых при коронарной ангиографии, что важно при отборе пациентов на трансплантацию почек [71]. Частично различия связаны с сохранением локальной гемодинамики, несмотря на выраженный стеноз.

Лечение анемии с повышением уровня гемоглобина более 130 г/л ассоциируется с возрастанием риска тромбоза, инсульта, ангинозных болей и летальности у пациентов, не получающих диализную терапию. Поэтому целевой уровень гемоглобина у пациентов с ИБС должен быть снижен со 110-120 до 100 г/л (FDA). Следует отметить, что сердечно-сосудистые риски возрастают при увеличении дозы эритропоэтина независимо от уровня гемоглобина, согласно мета-анализу исследований [72]. Пегинезатид – пептид, стимулирующий эритропоэз, повысил риск смерти, нестабильной

стенокардии, аритмий по сравнению с дарбипоэтином у пациентов с ХБП в исследовании PEARL.

Заместительное лечение пациентов с ТПН обычно проводится с помощью гемодиализа, значительно реже используются перитонеальный диализ и трансплантация почки.

Гемодинамические эффекты диализа – повышение частоты сердечных сокращений, уменьшение времени наполнения коронарных артерий, снижение высвобождения кислорода в тканях вследствие pH-зависимого усиления сродства кислорода к гемоглобину, гипотензия – способствуют развитию ишемии миокарда.

При выраженной ИБС противопоказана трансплантация почки, а реваскуляризация миокарда может уменьшить смертность пациентов находящихся в листе ожидания и после трансплантации почки [71].

Медикаментозное лечение ИБС при коморбидной ТПН проводится по общим правилам с тщательным учетом фармакокинетики препаратов. Возможно изменение эффективности препаратов, однако существует большой дефицит надежных рандомизированных контролируемых исследований. Например, данные по снижению смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости при использовании кардиоселективных бета-адреноблокаторов по сравнению с неселективными, высоких доз бета-адреноблокаторов по сравнению с низкими, дигидропиридинов по сравнению с недигидропиридиновыми антагонистами кальция получены только в ретроспективных исследованиях, и требуют подтверждения [73-75].

Статины пациентам на диализе не рекомендуются, но могут быть полезны после трансплантации почки [76].

Неэффективность коронарного вмешательства со стентами, выделяющими лекарства, у пациентов на гемодиализе в течение года была выше (18%), а просвет коронарной артерии в области стента меньше по сравнению с пациентами без диализа в исследовании OUCH-PRO [77]. С другой стороны, коронарное вмешательство повысило 5-летнюю выживаемость пациентов на диализе по сравнению с медикаментозным лечением [78].

Анализ американского регистра USRDS показал снижение смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов на диализе при использовании стентов, выделяющих лекарства, по сравнению с голометаллическими стентами [79].

У пациентов с ТПН двойная антиагрегантная терапия после чрескожного коронарного вмешательства повышает риск кровотечений. Дезагреганты также снижают риск тромбоза шунта и центрального катетера, но не артериовенозной фистулы [80].

Госпитальная смертность при коронарном шунтировании у пациентов на диализе почти в 3 раза выше, чем у недиализных пациентов (11,1 против 3,4%) в

большом национальном исследовании [81]. По данным мета-анализов, коронарное шунтирование может немного снизить долгосрочную смертность (–8% в среднем), риск инфаркта миокарда и реваскуляризации по сравнению с коронарным вмешательством у пациентов с ТПН [82, 83].

Возможно, эффективность коронарного шунтирования выше при трехсосудистом поражении, более тяжелой ХБП, маммарокоронарном шунтировании [84-87].

Закключение

Таким образом, анализ исследований показал увеличение частоты и тяжести ИБС, возрастание сложно-

стей в диагностике коронарного заболевания, снижение эффективности медикаментозного и инвазивного лечения у пациентов с нарушением функции почек. Приведенные в работе данные научных исследований могут позволить практикующим кардиологам эффективнее и безопаснее проводить лечение стабильной ИБС с коморбидной дисфункцией почек.

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

1. Belyaev F.I. Treatment of diseases in conditions of comorbidity. 10th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) [Беляев Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. Изд. 10-е. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016].
2. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(6): 572-86.
3. Bruggs J.J., Boersma E., Chonchol M., et al. The Cardioprotective Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Perindopril in Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified by Mild to Moderate Renal Insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2148-55.
4. United States Renal Data System. Renal Data System Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients With CKD. *Am J Kidn Dis.* 2016;67(3):S49-S56.
5. Khalique O., Aronow W.S., Ahn C., et al. Relation of Moderate or Severe Reduction in Glomerular Filtration Rate to Number of Coronary Arteries Narrowed >50% in Patients Undergoing Coronary Angiography for Suspected Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2007;100:415-6.
6. Toshiaki N., Toshiharu N., Shinji S., et al. Association of Kidney Function With Coronary Atherosclerosis and Calcification in Autopsy Samples From Japanese Elders: The Hisayama Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010;55(10):21-30.
7. Sedlis S.P., Jurkovic C.T., Hartigan P.M., et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1647-53.
8. Tonelli M., Muntner P., Lloyd A., et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380(9844): 807-14.
9. Cai Q., Mukku V.K., Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331-9.
10. Blankstijn P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1354-7.
11. Koomans H.A., Blankstijn P.J., Joles J.A. Sympathetic Hyperactivity in Chronic Renal Failure: A Wake-up Call. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:524-37.
12. Bakris G.L., Hart P., Ritz E., et al. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2006;70:1905-13.
13. Charytan D.M., Shelbert H.R., Di Carli M.F. Coronary microvascular function in early chronic kidney disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):663-71.
14. Mohandas R., Segal M.S., Huo T., et al. Renal function and coronary microvascular dysfunction in women with symptoms/signs of ischemia. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125374.
15. Hayano S., Ichimiya S., Ishii H., et al. Relation Between Estimated Glomerular Filtration Rate and Composition of Coronary Arterial Atherosclerotic Plaques. *The American Journal of Cardiology.* 2012;109(8):1131-6.
16. Charytan D.M., Stern N.M., Mauri L. CKD and Coronary Collateral Supply in Individuals Undergoing Coronary Angiography after Myocardial Infarction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(7):1079-86.
17. Liu H., Yan L., Ma G.S., et al. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography. *J Nephrol.* 2012;25(2):219-24.
18. Covic A., Kothawala P., Bernal M., et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5): 1506-23.
19. Waldayer C., Karakas M., Scheurle C., et al. The predictive value of different equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with coronary artery disease – Results from the AtheroGene study. *Int J Card.* 2016;221:908-13.
20. Parsh J., Seth M., Aronow H., et al. Choice of Estimated Glomerular Filtration Rate Equation Impacts Drug-Dosing Recommendations and Risk Stratification in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(25):2714-23.
21. Wetmore J.B., Broce M., Malas A., Almeiri A. Painless Myocardial Ischemia Is Associated with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice.* 2012;122(1-2):9-16.
22. Go A.S., Bansal N., Chandra M. et al. Chronic Kidney Disease and Risk for Presenting With Acute Myocardial Infarction Versus Stable Exertional Angina in Adults With Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1600-7.
23. Silver S.A., Shah P.M., Chertow G.M., et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2015;351.
24. Liu Y., Liu Y., Zhou Y., et al. Comparison of Different Risk Scores for Predicting Contrast Induced Nephropathy and Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With STEMI. *Am J Card.* 2016;117(12):1896-903.
25. Subramaniam R.M., Suarez-Cuervo C., Wilson R.F., et al. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:406-16.
26. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S., et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) Study: A Randomized Double-Blind Trial of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2007;115:3189-96.
27. Leoncini M., Toso A., Maioli M., et al. Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with ACS study. *Am Heart J.* 2014;168:792-797.
28. Khatri M., Moon Y.P., Scarmeas N. et al. The Association between a Mediterranean-Style Diet and Kidney Function in the Northern Manhattan Study Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;9:1868-75.
29. Diaz-Lopez A., Bullo M., Martinez-Gonzalez M.A., Guasch-Ferre M. et al. Effects of Mediterranean Diets on Kidney Function: A Report From the PREDIMED Trial. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(3): 380-9.
30. Charytan D., Kuntz R.E. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney International.* 2006;70:2021-30.
31. Coca S.G., Krumholz H.M., Garg A.X., et al. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2006;296:1377-84.
32. Sedlis S.P., Jurkovic C.T., Hartigan P.M., et al. Health Status and Quality of Life in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease Treated With Optimal Medical Therapy or Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology.* 2013;112:1703-8.
33. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. et al. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:489-97.
34. Fleet J.L., Weir M.A., McArthur E. et al. Kidney Function and Population-Based Outcomes of Initiating Oral Atenolol Versus Metoprolol Tartrate in Older Adults. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014;64:883-91.
35. Nowicki M., Miszczak-Kuban J. Nonselective Beta-adrenergic blockade augments fasting hyperkalemia in hemodialysis patients. *Nephron.* 2002;91(2):222-7.
36. Griffin K.A., Bidani A.K. Potential risks of calcium channel blockers in chronic kidney disease. *Curr Cardiol Rep.* 2008;10(6):448-55.
37. Koren M.J., Davidson M.H., Wilson D.J., et al. Focused Atorvastatin Therapy in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:741-50.
38. Dasari T.W., Cohen D.J., Kleiman N.S., et al. Statin Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology.* 2014;113(4): 621-5.
39. Natsuaki M., Furukawa Y., Morimoto T. et al. Renal Function and Effect of Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Coronary Revascularization. *Am J Cardiol.* 2012;110(11):1568-77.
40. Shepherd J., Kastelein J.P., Bittner V.A., et al. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease: The TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1448-54.
41. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management In Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2013;3(suppl.):259-305.
42. Marcus F.I., Baumgarten A.J., Fritz W.L., et al. Alternate-day Dosing with Statins. *The American Journal of Medicine.* 2013;126(2):99-104.

43. Keating A.J., Campbell K.B., Guyton J.R., et al. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):398-404.
44. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
45. Palmer S.C., Di Micco L., Razavian M., et al. Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):445-59.
46. Segal R., Lubart E., Leibovitz A. et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med*. 2003;115:462-6.
47. Htun P., Fateh-Moghadam S., Bischofs C., et al. Low Responsiveness to Clopidogrel Increases Risk among CKD Patients Undergoing Coronary Intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):627-33.
48. Mangiacapra F., Cavallari I., Barbato E., et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Platelet Reactivity and Outcomes of Patients Receiving Clopidogrel and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(7):1124-9.
49. Magnani G., Storey R.F., Steg G., et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(4):400-8.
50. Pepine C.J., Rouleau J.L., Annis K., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: The quinapril anti-ischemia and symptoms of angina reduction (QUASAR) trial. *JACC*. 2003;43:2049-59.
51. Hemmelgarn B.R., Southern D., Culleton B.F., et al. Survival After Coronary Revascularization Among Patients With Kidney Disease. *Circulation*. 2004;110(14):1890-5.
52. Hillis G.S., Croal B.L., Buchan K.G., et al. Renal Function and Outcome From Coronary Artery Bypass Grafting: Impact on Mortality After a 2.3-Year Follow-Up. *Circulation*. 2006;113:1056-62.
53. Charytan D.M., Li S., Liu J., et al. Risks of Death and End-Stage Renal Disease After Surgical Compared With Percutaneous Coronary Revascularization in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2012;126(11 suppl 1):S164-S169.
54. Guha A., Vei-Vei L., MacArthur A.E., et al. Short- and Long-Term Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting or Drug-Eluting Stent Implantation for Multivessel Coronary Artery Disease in Patients With CKD. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106:348-53.
55. Cooper W.A., O'Brien S.M., Thourani V.H., et al. Impact of Renal Dysfunction on Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery: Results From the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2006;113:1063-70.
56. Holzmair M.J., Hammar N., Ahnve S., et al. Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 2007;28:865-71.
57. Chang T.I., Leong T.K., Boothroyd D.B., et al. Acute Kidney Injury After CABG Versus PCI: An Observational Study Using 2 Cohorts. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):985-94.
58. Mehta R.H., Honeycutt E., Patel U.D., et al. Impact of Recovery of Renal Function on Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Grafting. *The American journal of cardiology*. 2010;106(12):1728-34.
59. Garg A.X., Devereaux P.J., Yusuf S., et al. Kidney Function After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(21):2191-8.
60. Singh M., Singh P., Grewal P., et al. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with mild versus moderate renal insufficiency at 30-day and 1-year follow-up. *Am J Ther*. 2014;21(3):184-92.
61. Charytan D.M., Varma M.R., Silbaugh T.S., et al. Long-term Clinical Outcomes Following Drug-Eluting or Bare-Metal Stent Placement in Patients With Severely Reduced GFR. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(2):202-11.
62. Parikh P.B., Jeremias A., Naidu S.S., et al. Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(3):352-7.
63. Morel O., El Ghannudi S., Jesel L., et al. Cardiovascular Mortality in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Is Mainly Related to Impaired P2Y12 Inhibition by Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(4):399-408.
64. Charytan D.M., Kuntz R.E., Chhabra A., Cutlip D.E. Relationship of chronic kidney disease to cardiovascular death and myocardial infarction following coronary stenting. *J Nephrol*. 2006;19(6):764-70.
65. Green S.M., Selzer F., Mulukutla S.R. et al. Comparison of Bare-Metal and Drug-Eluting Stents in Patients with Chronic Kidney Disease (from the NHLBI Dynamic Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(12):1658-64.
66. Wang Z.J., Harjai K.J., Shenoy C. et al. Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Patients With Decreased GFR: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(4):711-21.
67. Gradaus F., Ivens K., Peters A.J. et al. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(6):1198-202.
68. Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H., et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1141-8.
69. Herzog C.A., Littrell K., Arko C. et al. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116:1465-72.
70. Sharma R., Pellerin D., Gaze D.C., et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(10):2207-14.
71. Mann D.M., Fernandez S., Mondal Z., et al. Role of Coronary Angiography in the Assessment of Cardiovascular Risk in Kidney Transplant Candidates. *Am J Card*. 2016;118(5):679-83.
72. Koulouridis I., Alfayez M., Trikalinos T.A., et al. Dose of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Adverse Outcomes in CKD: A Meta-regression Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(1):44-56.
73. Wetmore J.B., Mahnen J.D., Phadnis M.A., et al. Relationship between calcium channel blocker class and mortality in dialysis. *Pharmacoeconomics Drug Saf*. 2015;24(12):1249-58.
74. Kitchlu A., Clemens K., Gomes T., et al. Beta-blockers and cardiovascular outcomes in dialysis patients: a cohort study in Ontario, Canada. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1591-8.
75. Shireman T.I., Mahnen JD2, Phadnis MA2, Ellerbeck EF. Effectiveness comparison of cardio-selective to non-selective β -blockers and their association with mortality and morbidity in end-stage renal disease: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:60.
76. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management In Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013;3 (suppl.):259-305.
77. Ikari Y., Kyono H., Isshiki T., et al. Usefulness of Everolimus-Eluting Coronary Stent Implantation in Patients on Maintenance Hemodialysis. *American Journal of Cardiology*. 2015;116:872-876.
78. Yasuda K., Kasuga H., Aoyama T., et al. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention with Medication in the Treatment of Coronary Artery Disease in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2322-32.
79. Chang T.I., Montez-Rath M.E., Tsai T.T., et al. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents During PCI in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1459-69.
80. Hiremath S., Holden R.M., Fergusson D., et al. Antiplatelet Medications in Hemodialysis Patients: A Systematic Review of Bleeding Rates. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1347-55.
81. Charytan D.M., Kuntz R.E. Risks of coronary artery bypass surgery in dialysis-dependent patients—analysis of the 2001 National Inpatient Sample. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1665-71.
82. Charytan D.M., Desai M., Mathur M., et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90(2):411-21.
83. Krishnaswami A., Goh A.C.H., Go A.S., et al. Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With End-Stage Renal Disease. *Am J Card*. 2016;117(10):1596-603.
84. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., et al. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1209-20.
85. Marui A., Kimura T., Nishiwaki N., et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With End-Stage Renal Disease Requiring Dialysis. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114:555-561.
86. Shroff G.R., Solid C.A., Herzog C.A. Long-Term Survival and Repeat Coronary Revascularization in Dialysis Patients After Surgical and Percutaneous Coronary Revascularization With Drug-Eluting and Bare Metal Stents in the United States. *Circulation*. 2013;127(18):1861-9.
87. Guha A., Vei-Vei L., MacArthur A.E., et al. Short- and Long-Term Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting or Drug-Eluting Stent Implantation for Multivessel Coronary Artery Disease in Patients With CKD. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106:348-53.

About the Author:

Farid I. Belyalov - MD, PhD, Professor, Chair of Gerontology & 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

Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов

Александр Валерьевич Крюков^{1*}, Дмитрий Алексеевич Сычев¹,
Олеся Викторовна Терещенко²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Целью настоящего обзора является оценка влияния генетических факторов на фармакокинетические параметры новых оральных антикоагулянтов. В обзоре представлены данные исследований, изучающих влияние полиморфизмов генов, которые кодируют ферменты биотрансформации и белки-переносчики новых оральных антикоагулянтов, на фармакокинетику препаратов данной группы. В исследовании RE-LY у носителей полиморфизма rs2244613 гена *CES1* наблюдалось снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана в крови на 15%, и снижение относительного риска развития кровотечений на 27%, а также отмечена тенденция к снижению риска «больших» кровотечений. Последующее исследование полиморфизма rs8192935 гена *CES1* показало снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 3% у гетерозигот, у гомозигот – на 11%. У гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 2% и 3%, соответственно. У носителей полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* не наблюдалось существенного влияния генотипа по *ABCB1* на фармакокинетику дабигатрана. Описан случай желудочно-кишечного кровотечения при приеме ривароксабана у пациента-носителя аллельных вариантов по полиморфизмам rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1*. Однако в исследовании с участием носителей полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* не наблюдалось существенного влияния генотипа на фармакокинетику ривароксабана. У носителей полиморфизма rs4148738 гена *ABCB1* определялось повышение пиковой равновесной концентрации апиксабана в плазме. У пациентов с острым кардиоэмболическим инсультом пиковая концентрация апиксабана в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* статистически значимо не различалась. Полиморфные варианты rs1045642 гена *ABCB1* и rs4149056 гена *SLCO1B1* в исследовании также не оказывали влияния на фармакокинетику эдоксабана. Наблюдавшееся повышение концентрации метаболита эдоксабана у носителей аллельного варианта гена *SLCO1B1* не имело клинического значения, поскольку доля метаболита составляет примерно 10% от концентрации основного вещества. Для уточнения клинической значимости генотипирования при применении новых оральных антикоагулянтов необходимо проведение крупных популяционных исследований с контролем эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, фармакогенетика.

Для цитирования: Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):416-421. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421>

Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application

Alexander V. Kryukov^{1*}, Dmitry A. Sychev¹, Olesia V. Tereshchenko²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997, Russia

The aim of this review is to assess the effect of genetic factors on the pharmacokinetic parameters of new oral anticoagulants. The review presents data from studies investigating the effect of gene polymorphisms that encode biotransformation enzymes and transporter proteins of new oral anticoagulants on the pharmacokinetics of these drugs. RE-LY study showed a 15% decrease in trough dabigatran concentration and 27% lower risk of bleeding in carriers of *CES1* gene rs2244613 polymorphism, there was also a tendency to reduce the risk of major bleeding. Further study of *CES1* gene rs8192935 polymorphism showed a 3% decrease in trough dabigatran concentration in heterozygotes and 11% in homozygotes. There was found a 2% and 3% decrease in trough concentrations in hetero- and homozygotes for the minor allele of *CES1* gene rs2244613 polymorphism, respectively. There was no significant effect of *ABCB1* gene rs2032582 and rs1045642 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics. It is known the case of gastrointestinal bleeding in the carrier of allelic variants of *ABCB1* gene rs2032582 and rs1045642 polymorphisms. However, there was no significant effect of genotype on rivaroxaban pharmacokinetics in the study involving the carriers of *ABCB1* gene rs2032582 and rs1045642 polymorphisms. *ABCB1* gene rs4148738 polymorphism was associated with higher apixaban peak concentration. But groups of patients with acute cardioembolic stroke showed no statistically significant difference of apixaban peak concentration depending on *ABCB1* gene rs1045642 polymorphism genotype. *ABCB1* gene rs1045642 and *SLCO1B1* gene rs4149056 polymorphisms have no effect on edoxaban pharmacokinetics. Elevation of edoxaban metabolite concentration in carriers of *SLCO1B1* gene allelic variants was not clinically significant because the proportion of metabolite is about 10% of the concentration of the main substance. It is necessary to provide large population studies with control of treatment efficacy and safety to prove clinical significance of genotyping for new oral anticoagulants use.

Keywords: new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, pharmacogenetics.

For citation: Kryukov A.V., Sychev D.A., Tereshchenko O.V. Pharmacogenetic Aspects of New Oral Anticoagulants Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):416-421. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-416-421

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alex.kryukov90@yandex.ru

Received / Поступила: 14.02.2017

Accepted / Принята в печать: 31.03.2017

Введение

Группа новых оральных антикоагулянтов (НОАК) включает в себя дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). По результатам крупных рандомизированных клинических исследований показатели НОАК превосходили или были сопоставимы с варфарином по эффективности и безопасности. В настоящее время препараты данной группы применяются для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии, профилактики тромбозов и тромбоемболий в ортопедии. По механизму действия данные препараты относятся к прямым ингибиторам IIa (дабигатран) и Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) факторов свертывания. Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое посредством печеночной карбоксилэстеразы *CES1* превращается в дабигатран, обратимый прямой ингибитор тромбина. В отличие от дабигатрана дабигатрана этексилат – субстрат транспортера Р-гликопротеина, кодирующегося геном *ABCB1*. Ферменты системы цитохрома Р450 в метаболизме дабигатрана не участвуют. Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан представляют собой прямые обратимые ингибиторы фактора Ха. Каждый из этих препаратов является субстратом Р-гликопротеина. В метаболизме ривароксабана и апиксабана основную роль играют изоферменты системы цитохрома Р450 CYP3A4 и CYP3A5. Эдоксабан также метаболизируется ферментами системы цитохрома Р450, однако, в меньшей степени. Метаболит эдоксабана М4 является субстратом транспортера органических анионов OATP1B1, продукта гена *SLCO1B1*. Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и белки-переносчики НОАК, могут оказывать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений. Поэтому генетические особенности пациентов являются одним из предполагаемых факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к данным препаратам. В настоящем обзоре представлены данные исследований по изучению влияния генетических факторов на фармакокинетические параметры новых оральных антикоагулянтов (табл. 1).

Дабигатран *CES1*

При изучении дабигатрана в исследовании RE-LY [1] носительство полиморфизма rs2244613 гена *CES1*, кодирующего фермент карбоксилэстеразу, который превращает дабигатрана этексилат в активный метаболит дабигатран, встречалось у 32,8% пациентов (29,4% гетерозиготы, 3,4% гомозиготы) и было связано с более низким уровнем активного метаболита дабигатрана. Генотипирование и определение концентрации дабигатрана проводилось 1490 пациентам с фибрилляцией предсердий и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений. Данный полиморфизм связан с более низким риском кровотечения, что согласуется с его влиянием на остаточную равновесную концентрацию препарата. Минимальная концентрация дабигатрана в крови снижалась на 15%, что соответствовало снижению на 27% относительного риска развития кровотечений, стандартизованного с учетом дозы дабигатрана, возраста, пола, оценки по шкале CHADS₂, сопутствующего применения аспирина и клиренса креатинина. У носителей полиморфизма rs2244613 отмечается также тенденция к снижению риска «больших» кровотечений [отношение шансов (ОШ) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43-1,01]. Взаимосвязь между проводимым лечением (варфарин по сравнению с дабигатраном) и носительством полиморфизма rs2244613 гена *CES1* была статистически значимой ($p=0,002$): у носителей, принимающих дабигатран, риск кровотечения был меньше по сравнению с пациентами, принимающими варфарин [отношение рисков (ОР) 0,59; 95% ДИ: 0,46-0,76; $p<0,005$], в то время как при отсутствии носительства отличий по риску кровотечения не наблюдалось (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,81-1,14; $p=0,65$) [1].

В более поздних исследованиях также изучалось влияние полиморфизмов rs2244613 и rs8192935 гена *CES1* на фармакокинетику дабигатрана. В исследовании Dimatteo и соавт. были включены 92 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран. По полиморфизму rs8192935 43 пациента имели генотип CC (46,7%; 95% ДИ: 36,9-56,9), 40 пациентов – генотип CT (43,5%; 95% ДИ: 33,8-53,7) и 9 пациентов – генотип TT (9,8%; 95% ДИ: 5,0-17,8).

Table 1. Pharmacogenetic studies of new oral anticoagulants

Таблица 1. Фармакогенетические исследования новых оральных антикоагулянтов

Название исследования	Препарат	Страна исследования	Расовая/ этническая принадлежность	Исследуемый контингент	Исследуемые гены	Изучаемые полиморфизмы	Конечные точки	Влияние на фармакокинетику	Клинические проявления/ исходы
Paré и др., 2013 (исследование RE-LY) [1]	Дабигатран	Канада, Швеция, Германия, США	Европеоидная раса	2944 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	<i>CES1</i> <i>ABCB1</i>	<i>CES1</i> rs2244613 rs8192935 <i>ABCB1</i> rs4148738	Развитие кровотечений/ тромботических осложнений	1) Снижение остаточной равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs2244613 гена <i>CES1</i> 2) Снижение пиковой равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs8192935 гена <i>CES1</i> 3) Увеличение пиковой равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs4148738 гена <i>ABCB1</i>	Снижение риска кровотечений у носителей полиморфизма rs2244613 гена <i>CES1</i> rs2244613 гена <i>CES1</i>
Dimatteo и др., 2016 [2]	Дабигатран	Италия	Европеоидная раса	92 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий	<i>CES1</i> <i>ABCB1</i>	<i>CES1</i> rs2244613 rs8192935 <i>ABCB1</i> rs4148738	Не описаны	Снижение остаточной равновесной концентрации у носителей полиморфизма rs8192935 гена <i>CES1</i>	Не исследовались
Shi и др., 2016 [3]	Дабигатран	США, Япония	Представители европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцы, а также классифицированные как «другие»	104 образца ткани печени	<i>CES1</i>	rs2244613 rs8192935 rs71647871	Не описаны	Снижение образования активного и промежуточных метаболитов дабигатрана этексилата у носителей полиморфизма rs71647871 гена <i>CES1</i>	Не исследовались
Gouin-Thibault и др., 2016 [4]	Дабигатран Ривароксабан	Франция	Европеоидная раса	60 здоровых добровольцев	<i>ABCB1</i>	rs2032582 rs1045642 (галлотип)	Не описаны	Отсутствие влияния	Не исследовались
Dimatteo и др., 2016 [5]	Апикабан	Италия	Европеоидная раса	80 больных с фибрилляцией предсердий	<i>ABCB1</i>	rs4148738	Не описаны	Снижение пиковой равновесной концентрации у носителей аллельного варианта AA полиморфизма rs4148738 гена <i>ABCB1</i>	Не исследовались

Название исследования	Препарат	Страна исследования	Расовая/этническая принадлежность	Исследуемый контингент	Исследуемые гены	Исследуемые полиморфизмы	Конечные точки	Влияние на фармакокинетику	Клинические проявления/исходы
Vandell и др., 2016 [6]	Эдоксабан	США, Канада	Представители европейской, монголоидной, негроидной рас	458 здоровых добровольцев	ABCB1	ABCB1 rs1045642 SLCO1B1 rs4149056	Не описаны	Повышение концентрации промежуточного метаболита M4 у носителей полиморфизма rs4149056 SLCO1B1	Не исследовались
Кузиков и др., 2016 [7]	Апиксабан	Россия	Европейская раса	17 больных с острым ишемическим инсультом и неклапанной фибрилляцией предсердий	ABCB1	ABCB1 rs1045642	Не описаны	Отсутствие влияния	Не исследовались

По полиморфизму rs2244613 генотип AA имели 53 пациента (57,6%; 95% ДИ: 47,4-67,), 37 пациентов – генотип AC (40,2%; 95% ДИ: 30,8-50,4) и 2 пациента – генотип CC (2,2%; 95% ДИ: 0,1-8,1). У гетерозигот по полиморфизму rs8192935 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 3%, у гомозигот – на 11%. При изучении гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 2% и 3%, соответственно [2].

ABCB1

В исследовании Gouin-Thibault и др. [3] шестьдесят здоровых добровольцев мужского пола, отобранные в соответствии с генотипами по полиморфизмам rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* (20 гомозигот, 20 гетерозигот и 20 добровольцев с диким генотипом), последовательно получали одну дозу дабигатрана этексилата (300 мг), отдельно или совместно с кларитромицином. Среди добровольцев с разными генотипами по *ABCB1* сравнивали фармакокинетические параметры: пиковую концентрацию в плазме C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой AUC. Также оценивалось влияние кларитромицина на фармакокинетику дабигатрана. Коэффициент вариации AUC был равен 77%. Генотип по *ABCB1* не оказывал существенного влияния на фармакокинетику препарата: отношение AUC между носителями аллельных вариантов и дикого генотипа было 1,27 (95% ДИ: 0,84-1,92). Одновременный прием кларитромицина приводил к двукратному увеличению AUC для дабигатрана независимо от генотипа по *ABCB1*: отношение средних геометрических было 2,0 (95% ДИ: 1,15-3,60). Таким образом, генотип по *ABCB1* не являлся существенным фактором, определяющим фармакокинетику дабигатрана. Одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина и CYP3A4 с дабигатраном требует осторожности у больных с повышенным риском кровотечения.

Ривароксабан

ABCB1

Lorenzini и соавт. [4] описан случай желудочно-кишечного кровотечения, предположительно ассоциированного с приемом ривароксабана у пациента-носителя аллельных вариантов по обоим исследовавшимся полиморфизмам rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1*. В приведенном примере были зарегистрированы высокие уровни анти-Ха активности и концентрации ривароксабана, несмотря на отмену препарата, период полувыведения оказался в 2-3 раза больше указанного в инструкции по применению.

В исследовании Gouin-Thibault и др. [3] изучалось влияние полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* у 60-ти здоровых добровольцев мужского пола. Участники исследования последовательно получали одну дозу ривароксабана (40 мг), отдельно или совместно с кларитромицином. Среди добровольцев с разными генотипами по *ABCB1* сравнивались фармакокинетические параметры ривароксабана, а также оценивалось влияние кларитромицина на фармакокинетику препарата. Коэффициент вариации AUC был равен 51%. Отношение AUC между носителями аллельных вариантов и дикого генотипа составило 1,20 (95% ДИ: 0,96-1,51). Одновременный прием кларитромицина приводил к двукратному увеличению AUC независимо от генотипа по *ABCB1*: отношение средних гео-

метрических было 1,94 (95% ДИ: 1,42-2,63). Таким образом, генотип по *ABCB1* не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ривароксабана. Больным с повышенным риском кровотечений одновременный прием ингибиторов Р-гликопротеина и СYP3A4 с ривароксабаном необходимо осуществлять с осторожностью.

Апиксабан

ABCB1

В работе Dimatteo и соавт., где изучалось влияние на фармакокинетику апиксабана генотипа по полиморфному маркеру rs4148738 гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, определялось повышение пиковой равновесной концентрации апиксабана в плазме, тогда как у носителей дикого генотипа значения пиковой концентрации препарата были достоверно ниже. В указанное исследование были включены 80 пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших апиксабан. 18 пациентов имели генотип AA (22,5%; 95% ДИ: 13,9-33,2), 39 пациентов – генотип AG (48,8%; 95% ДИ: 37,4-60,2) и 23 пациента – генотип GG (28,7%; 95% ДИ: 19,2-40,0) [5].

В исследовании Крюков и др. [6] пиковая концентрация апиксабана в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs1045642 гена *ABCB1* статистически значимо не различалась. Участниками исследования стали 17 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и кардиоэмболическим инсультом. Для определения концентрации препарата забор крови выполнялся перед приемом 5 мг апиксабана и через 1, 2, 3, 4, 10, 12 ч после приема. В результате генотипирования по полиморфизму rs1045642 гена *ABCB1* распределение пациентов оказалось следующим: 5 пациентов с «диким» генотипом CC, 9 гетерозигот с генотипом CT, 3 пациента с генотипом TT. При сравнении показателей в каждой группе получены следующие значения среднего геометрического C_{max} : CC генотип 175,9 нг/мл ($CV\%=40$), CT генотип 97,0 нг/мл ($CV\%=54$), TT генотип 148,2 нг/мл ($CV\%=39$) ($p=0,383$).

Эдоксабан

ABCB1

В исследовании Vandell и др. [7] изучалось влияние на фармакокинетику эдоксабана аллельного вариан-

та гена *ABCB1* rs1045642, который кодирует Р-гликопротеин. В анализ были включены 458 здоровых добровольцев, принимавших участие в 14 исследованиях I фазы. По полиморфизму rs1045642 гена *ABCB1* 206 добровольцев имели генотип CC, 193 добровольца – генотип CT, 59 добровольцев – генотип TT. Было установлено, что данный аллельный вариант гена не оказывает влияния на фармакокинетику эдоксабана.

SLCO1B1

В работе Vandell и др. [7] также исследовалось влияние полиморфизма rs4149056 гена *SLCO1B1* на фармакокинетику эдоксабана. По данному аллельному варианту 384 добровольца имели генотип TT, 71 доброволец – генотип CT, 3 добровольца – генотип CC. По результатам исследования полиморфизм rs4149056 гена *SLCO1B1* не оказывал влияния на фармакокинетику препарата. Однако у носителей аллельного варианта гена *SLCO1B1* наблюдалось повышение концентрации метаболита эдоксабана, что не имело клинического значения, так как доля метаболита составляет примерно 10% от концентрации основного вещества.

Заключение

Вопрос о подборе дозы препарата в зависимости от результатов генотипирования, а также о необходимости внедрения в клиническую практику экспресс-методов определения генотипа остается открытым для новых оральных антикоагулянтов. Требуется проведение крупных популяционных исследований для уточнения клинической значимости генотипирования для данной группы препаратов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Disclosures. The work was supported by the Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Conducting fundamental scientific research and exploratory research on priority thematic research areas".

References / Литература

1. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127(13):1404-12.
2. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;144:1-5.
3. Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. Inter-individual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of *ABCB1* genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):273-283.
4. Ing Lorenzini K., Daali Y., Fontana P., et al. Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with *ABCB1* Genetic Defect. *Front Pharmacol*. 2016;7:494.
5. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al. *ABCB1* SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016;145:24-6.
6. Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., et al. The association of ATP binding cassette gene B1 (*ABCB1*) C3435T polymorphism with apixaban peak concentration in patients with acute cardioembolic stroke and atrial fibrillation. 8th Santorini conference. 03-05 October 2016 Thira-Santorini/Greece. Systems medicine and personalised health and therapy, 2016. P. 20-21.
7. Vandell A.G., Lee J., Shi M., et al. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of *ABCB1* and *SLCO1B1* polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J*. 2016 Nov 29. doi: 10.1038/tpj.2016.82. [Epub ahead of print]

About the Authors:

Alexander V. Kryukov - MD, Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

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 Continuing Professional Education; Leading Researcher, Group of Clinical Pharmacological Technologies, Research Centre of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Olesia V. Tereshchenko – Undergraduate Student, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Крюков Александр Валерьевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО; в.н.с. группы клинко-фармакологических технологий Научно-исследовательского центра РМАНПО

Терещенко Олеся Викторовна – студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола

Илхом Торобекович Муркамилов^{1,2*}, Ибрагим Самижонович Сабилов³, Виктор Викторович Фомин⁴, Фурхат Абдулахатович Юсупов⁵

¹ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева 92

² Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова
Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Т. Молдо 3

³ Кыргызско-Российский Славянский Университет имени Б.Н. Ельцина
Кыргызстан, 720022, Бишкек, ул. Киевская 44

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

⁵ Ошский государственный университет
Кыргызстан, 723500, Ош, ул. Ленина 331

Представлена важность использования карведилола с точки зрения ренопротекции при дисфункции почек на додиализной стадии заболевания с целью сокращения риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и развития сердечно-сосудистых осложнений. Описаны иммунные и неиммунные механизмы (протеинурия, дислипидемия, анемия, артериальная гипертензия) прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХБП воспалительного и невоспалительного происхождения. Причем, с замедлением скорости клубочковой фильтрации при ХБП весьма важной становится роль неиммунных факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от неселективных и некоторых β_1 -селективных бета-адреноблокаторов применение бета-адреноблокатора с вазодилатирующей активностью, в частности карведилола, дает возможность предупредить наступление терминальной стадии ХБП. Карведилол, являясь липофильным бета-адреноблокатором III поколения с альфа-блокирующими свойствами, воздействует на возможные механизмы ренопротекции: гипотензивный (в том числе при комбинированной гипотензивной терапии), противовоспалительный, антипролиферативный, противоапоптотический, антиоксидантный, антитромбоцитарный и другие. Карведилол благодаря вазодилатирующему эффекту смягчает напряжение пристеночного сдвига, оказывая тормозящее влияние на прогрессирование ХБП. Карведилол с выраженным вазодилатирующим эффектом и большим периодом полувыведения достоверно снижает центральное артериальное давление, что также является важным ренопротективным механизмом при лечении больных с признаками почечной дисфункции. Карведилол обладает важным ренопротективным механизмом при ХБП – торможение секреции мощного вазоконстриктора эндотелина. При метаболическом синдроме, где имеется значимый риск развития почечной дисфункции, карведилол нивелирует дисбаланс секреции адипокинов, инсулинорезистентность, задержку в организме натрия и воды, а также активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем. Карведилол на начальных этапах развития ХБП проявляет преимущественно антигипертензивное действие за счет угнетения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы непосредственно в почках. На отдаленной стадии заболевания препарат способен удержать остаточную почечную функцию. То есть, карведилол может быть использован на всех этапах развития ХБП независимо от этиологии поражения почек.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, карведилол, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):422-426. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426>

Beta-Blockers and Renoprotection: the Potential of Carvedilol

Ilhom T. Murkamilov^{1,2*}, Ibragim S. Sabirov³, Victor V. Fomin⁴, Furhat A. Yusupov⁵

¹ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaev. Ahunbaeva ul. 92, Bishkek, 720020 Kyrgyzstan

² National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov. T. Moldo ul. 3, Bishkek, 720040 Kyrgyzstan

³ Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin. Kievskaya ul. 44, Bishkek, 720022 Kyrgyzstan

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁵ Osh State University. Lenina ul. 331, Osh, 723500 Kyrgyzstan

The review presented the importance of carvedilol using in terms of renoprotection in renal dysfunction at the pre-dialysis stage of the disease in order to reduce the risk of progression of chronic kidney diseases (CKD) and the development of cardiovascular complications. Immune and non-immune mechanisms (proteinuria, dyslipidemia, anemia, arterial hypertension) of renal dysfunction progression in patients with CKD of inflammatory and non-inflammatory origin are described. Moreover, with the slowing down of the glomerular filtration rate in CKD, the role of non-immune factors in the development of cardiovascular complications becomes very important. In contrast to non-selective and some β_1 -selective beta-blockers, the use of beta-adrenoblocker with vasodilating activity, in particular carvedilol, makes it possible to prevent the onset of the terminal stage of CKD. Carvedilol, being a lipophilic beta-adrenoblocker of the third generation with alpha-blocking properties, influences the possible mechanisms of renoprotection: antihypertensive (including in combined antihypertensive therapy), anti-inflammatory, antiproliferative, anti-apoptotic, antioxidant, antiplatelet and others. Carvedilol due to the vasodilating effect softens the stress of the parietal shear, exerting a retarding action on the progression of CKD. Carvedilol with a pronounced vasodilating effect and a long half-life significantly reduces central arterial pressure that is also an

important renoprotective mechanism in the treatment of patients with renal dysfunction. Carvedilol has an important renoprotective mechanism in CKD – inhibition of the secretion of the potent vasoconstrictor endothelin. In the metabolic syndrome, in which there is a significant risk of developing renal dysfunction, carvedilol levels the imbalance of adipokine secretion, insulin resistance, sodium and water retention, and the activation of renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems. Carvedilol at the early stages of CKD development shows predominantly antihypertensive action due to inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system activity directly in the kidneys. At the late stage of the disease, the drug is able to retain residual kidney function. That is, carvedilol can be used at all stages of CKD development, regardless of the etiology of kidney damage.

Keywords: beta-adrenoblockers, carvedilol, chronic kidney disease, cardiovascular diseases.

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Yusupov F.A. Beta-Blockers and Renoprotection: the Potential of Carvedilol. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):422-426. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426

Received / Поступила: 27.01.2017

Accepted / Принята в печать: 07.04.2017

Введение

Несмотря на то, что к настоящему времени опубликовано большое число научных трудов, имеющих непосредственное отношение к воздействию бета-адреноблокаторов (БАБ) на уровень системного артериального давления (АД), многие аспекты этой проблемы при хронической болезни почек (ХБП) по-прежнему освещены недостаточно. Известно, что в прогрессировании почечной дисфункции участвуют не только иммунные механизмы повреждения клубочкового аппарата и связанные с ними процессы воспаления и коагуляции, но также и неиммунные факторы внеклубочкового повреждения [1-2]. Так, прогрессирование ХБП может быть связано с повреждающим действием на канальцевый аппарат и интерстиций протеинурии, дислипидемии, анемии, артериальной гипертензии (АГ) и т. д. [1]. С замедлением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) весьма важной становится роль неиммунных факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем, более эффективное внедрение ренопротекции при дисфункции почек на диализной стадии заболевания достоверно сокращает риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений [1, 3-4]. Это, в основном, касается ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [5], блокаторов рецепторов ангиотензина II [6], кардиоселективных блокаторов кальциевых каналов [7], статинов [8] и др. При иницировании нефропротективной терапии у большинства пациентов уже имеются признаки выраженной дисфункции почек и серьезные сердечно-сосудистые нарушения, которые могут служить причиной ограничения применения вышеназванных фармакологических средств [1].

Карведилол и нефропротекция

Для сокращения сердечно-сосудистого риска и более эффективного торможения прогрессирования renal dysfunction используются и БАБ, особенно,

последней генерации. Особое место занимает БАБ третьего поколения с липофильными свойствами и без внутренней симпатомиметической активности – карведилол, обладающий пролонгированным антигипертензивным, антиангинальным эффектами [9], ингибирующий через специфические митогенные рецепторы пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [10]. Препарат на 95% связывается с белком и экскретируется через печень. Карведилол также блокирует альфа-адренергические рецепторы, что может положительно повлиять и на почечную функцию, улучшив перфузию паренхимы почек [11]. Данный эффект объясняется двумя положительными клиническими факторами: во-первых, тотальная альфа-адренергическая блокада улучшает перфузию скелетных мышц с одновременным увеличением утилизации глюкозы и чувствительности тканей к инсулину [12]. Названный эффект может быть важным моментом ренопротекции у лиц с ХБП невоспалительной природы, в частности, при метаболическом синдроме, ожирении, АГ и сахарном диабете (СД). Во-вторых, присутствующая в молекуле карведилола карбазольная группа отвечает за связывание образующихся свободных радикалов в организме, избыточный рост которых наблюдается у лиц с ХБП воспалительной этиологии, осложненных анемией [9]. Весьма важным является тот факт, что карведилолу свойственно торможение секреции мощного вазоконстриктора – эндотелина [13]. Примечательно, что антиоксидантным действием обладает не только сам препарат, но и его метаболиты, при этом значительно угнетается процесс липопероксидации [9]. Благодаря противоксидантным действиям и улавливанию свободных радикалов, препарат оказывает выраженное протективное действие по отношению к органам-мишеням (в том числе, и почкам) в патофизиологических ситуациях, где свободные радикалы выступают в качестве повреждающего фактора [14]. Карведилол оказывает тормозящее влияние и на продукцию анионов

активированными нейтрофилами [15]. Подавляя экспрессию молекул адгезии, карведилол уменьшает локальную миграцию нейтрофилов, оказывая противовоспалительный эффект [16]. При длительном применении карведилола наблюдается антиапоптотический эффект благодаря угнетению секреции фактора некроза опухоли-альфа [17-19]. Вместе с тем, в ряде исследований отмечено, что применение карведилола оказывает угнетающее действие на экспрессию sVCAM, IL-6 и другие цитокины [20]. Добавление к стандартной терапии карведилола при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождалось значимым подавлением продукции таких цитокинов, как интерлейкин 1 β и 6 (IL-1 β , IL-6) [21-22]. Закирова А.Н. и соавт. (2006) установили, что 24-недельный прием карведилола сопровождался замедлением темпа перекисного окисления липидов у лиц, страдающих ХСН [20].

Карведилол положительно влияет на состояние тромбоцитарного гомеостаза, чрезмерная активация которого приводит к прогрессированию повреждения почек. В частности, показано, что карведилол более выражено, чем метопролола тартрат снижает средний объем тромбоцитов, выступающий независимым предиктором нежелательных исходов острых коронарных событий [22].

Негативное влияние дислипидемии на течение ХБП бесспорно [23-24], поэтому важным является тот факт, что в отличие от неселективных и некоторых β 1-селективных БАБ, применение β -блокаторов с вазодилатирующей активностью при длительном применении сопровождается улучшением параметров липидного профиля [25]. При нарушении азотовыделительной функции почек имеет место чрезмерная активация локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) со стимуляцией β 1-адренорецепторов гломерулярного аппарата почек, что неизбежно ускоряет процессы нефросклероза и тубулярной дисфункции [25].

Карведилол может использоваться для комбинированной антигипертензивной терапии [26], эффективной комбинацией является сочетанное применение БАБ и диуретика [27]. Мочегонный и вазодилатирующий эффект диуретика ограничивает свойственные для БАБ задержку натрия и повышение тонуса периферических сосудов. БАБ, в свою очередь, подавляют характерную для диуретика повышенную активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем [27]. Кроме того, карведилол нивелирует развитие диуретической гипокалиемии и негативные сдвиги со стороны липидного профиля [27,28]. Гиперренинемия, вследствие торможения ингибиторов АПФ, может быть снижена с помощью прямого подавляющего действия карведилола на секрецию ренина юкстагло-

мерулярным аппаратом почек [28]. Торможение секреции ренина заметно уменьшает продукцию ангиотензина I и, опосредованно, ангиотензина II. Таким образом, подавляя активность локальной РААС в почках, карведилол благоприятно влияет на структурную перестройку паренхимы почек.

Другим, не менее важным, аргументом для использования карведилола при почечной дисфункции является изменение центрального АД [29]. В исследовании COMET [30], в котором карведилол с выраженным вазодилатирующим эффектом и большим периодом полувыведения достоверно снижал ЦАД, в то время как короткодействующий метопролола тартрат повышал величину центрального систолического АД на 15,37 мм рт.ст. Уместно будет отметить, что в данном исследовании принимали участие пациенты с ХСН с разной степенью ренальной дисфункции, т.к. ХБП является одной из наиболее значимых причин смертности среди таких больных. Наличие признаков дисфункции почек были выявлены у 63% больных с ХСН [31].

Изменение уровня пристеночного сдвига способствует развитию атеросклероза, увеличивая зоны некроза и отложения кальция в атеросклеротической бляшке [32]. Указанные сдвиги со стороны сосудистой стенки играют ведущую роль в прогрессировании почечной дисфункции у лиц ХБП невоспалительной этиологии, когда нарушается выработка оксида азота и дилатации сосуда. Снижение напряжения пристеночного сдвига вызывает обратную реакцию и запускает процесс задержки кальция внутри сосудистой стенки, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки, в том числе, и в интратренальных артериях [32]. Повышение тонуса сосуда сопровождается ускорением кровотока, а следовательно, снижением пристеночного сдвига, что требует использования вазодилаторов [33]. БАБ с вазодилатирующим эффектом смягчают напряжение сдвига, оказывают тормозящее влияние на прогрессирование ХБП. Карведилол также улучшает и физическое взаимодействие пристеночного слоя с клетками эндотелия. Максимова Т.А. с соавт. (2001) установили, что добавление к традиционной терапии карведилола при ХСН среди лиц мужского пола приводит к заметному улучшению функции эндотелия и показателей экскреции мочевой кислоты [34].

Встречаемость ХБП среди пациентов с метаболическим синдромом в 1,6 раза выше, чем среди пациентов без такового [35]. Метаболический синдром является значимым фактором риска развития нарушения функции почек в возрасте до 60 лет [36]. Прирост нагрузки давлением на клубочковый аппарат почек, гиперфункция и нарушение ауторегуляции тонуса клубочковых артериол при метаболическом синдроме приводит к гиперфильтрации и развитию альбумину-

рии [36,37]. Очевидно, что пациентам с метаболическим синдромом предпочтительнее назначить липофильные БАБ, поскольку они дополнительно воздействуют на активность бета-3-адренорецепторов локализованные в адипоцитах. К функциям этих рецепторов в жировой ткани относят регуляцию липолиза и углеводного обмена. Абдоминальное ожирение сопровождается дисфункцией адипоцитов, что проявляется нарушением продукции многих адипокинов, в частности, повышением выработки лептина и снижением образования адипонектина. При взаимодействии лептина с рецепторами в гипоталамусе активируется симпатическая нервная система. Повышенная активность симпатoadренальной системы, наряду с дефицитом адипонектина, вызывает инсулинорезистентность и развитие сахарного диабета 2 типа, а также дисфункцию эндотелия с повышенной продукцией вазоконстрикторов и недостаточным образованием вазодилаторов, что ведет к развитию стойкой АГ [38]. Снижение частоты развития новых случаев сахарного диабета при терапии карведилолом больных ХСН зарегистрировано в исследовании COMET [30]. АГ выявляется у 80% больных с ожирением. В условиях инсулинорезистентности усиливается синтез ангиотензина, повышается реабсорбция натрия в почках, что вызывает задержку жидкости и развитие гиперволемии, повышение содержания натрия и кальция в стенке сосудов, предрасполагает их к спазму [39]. Таким образом, патогенетические меха-

низмы развития АГ при метаболическом синдроме включают дисбаланс секреции адипокинов, инсулинорезистентность, задержку в организме натрия и воды, а также активацию РААС и симпатoadренальной систем [39-40].

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что в большинстве случаев сердечно-сосудистые патологии ассоциируются с гипердинамическим кровообращением и угрозой развития почечной дисфункции, необходимость назначения карведилола с дополнительными вазодилатирующими свойствами для предупреждения наступления терминальной стадии ХБП в будущем не вызывает сомнения. Поэтому карведилол показан на всех этапах развития ХБП, независимо от этиологии. Если на начальных этапах развития ХБП карведилол проявляет преимущественно антигипертензивное действие за счет угнетения активности РААС непосредственно в почках, то на отдаленной стадии заболевания препарат способен удержать остаточную почечную функцию.

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. Mukhin N.A. Nefrologiya. National leadership. Quick Edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.) [Мухин Н.А. Нейрология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2016].
2. Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Acute glomerulonephritis in the XXI century. Ter Arkhiv. 2015;6:4-9. (In Russ.) [Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Острый гломерулонефрит в XXI веке. Терапевтический Архив. 2015;6:4-9].
3. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Bobkova I.N. et al. Inducible proteinuria mechanisms and the possibility of remodeling tubulointerstitium neprotereksii in glomerulonephritis. Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk. 2005;1:3-8. (In Russ.) [Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2005;1:3-8].
4. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Kobalava G.D., et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: Kardionefrotereksii strategy. Klinicheskaya Nefrologiya. 2014;2:4-29. (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионейропротекции. Клиническая Нейрология. 2014;2:4-29].
5. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H., et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med. 2006;354:131-40.
6. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
7. Flynn E.R., Marbury D.C., Sawyer R.T., et al. Amlodipine reduces inflammation despite promoting albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic Rat. Nephron Extra. 2012;6(2):205-18.
8. Wiecek-Surdacka E., Świercz J., Surdacki A. Effects of atorvastatin dose and concomitant use of angiotensin-converting enzyme inhibitors on renal function changes over time in patients with stable coronary artery disease: A prospective observational study. International Journal of Molecular Sciences. 2016;17(2):106.
9. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. Kidney International. 2006;70(11):1905-13.
10. Hahn L., Hahn M. Carvedilol-Induced Hyperkalemia in a Patient With Chronic Kidney Disease. Journal of Pharmacy Practice. 2015;28(1):107-11.
11. Hiremath S.B., Lokikere S.D. Carvedilol as nephroprotective agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2016;5:3:769-74.
12. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. Jama. 2004;10:292(18):2227-36.
13. Brehm B.R., Bertsch D., Von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third-generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000;36(5):S401.
14. Devereaux P.J., Scott Beattie W., Choi P.T.L., et al. How strong is the evidence for the use of perioperative b-blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2005;331-3.
15. Feuerstein R., Yue T.L. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxy gen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity. Pharmacology. 1994;48:385-91.
16. Dandona P., Ghanim H., Brooks D.P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. Journal of Hypertension. 2007;25(4):731-41.
17. Yue T.L., McKenna P.J., Lysko P.G., et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. Eur J Pharmacol. 1994;251:237-43.
18. Ohlsten E.H., Douglas S.A., Sung C.P. et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90: 6189-93.
19. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. New England Journal of Medicine. 1996; 334(21):1349-55.
20. Zakirova A.N., Gabidullin P.P., Zakirov N.E. Clinical and hemodynamic effects of carvedilol, the effect on lipid peroxidation and inflammatory markers in patients with IHD with CHF. Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006;7(1):14-6. (In Russ.) [Закирова А.Н., Габидуллин П.П., Закиров Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006;7(1):14-6].
21. Kelly R.A., Smith T.W. Cytokines and cardiac contractile function. Circulation. 1997;95(4):778-781.
22. Zakirova A.N., Zarudiy F.S., Garifullin B.N. Beta-blockers and platelet aggregation. Carvedilol. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4:2:81-4. (In Russ.) [Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4:2:81-4].
23. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. The problem of chronic kidney disease in modern medicine. Arterial'naya Gipertenziya. 2006;12(3):185-93. (In Russ.) [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. Артериальная Гипертензия. 2006;12(3):185-93].

24. Sigitova O.N., Bogdanov A.R., Arkhipov E.V., et al. Evaluation of the impact of hypertension, hyperlipidemia on the formation of kidney disease in patients with coronary heart disease. *Prakticheskaya Meditsina*. 2012;64:157-60. (In Russ.) [Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Архипов Е.В. и др. Оценка влияния артериальной гипертензии, гиперлипидемии на формирование нефропатии при ишемической болезни сердца. *Практическая Медицина*. 2012;64:157-60].
25. Shalnova S.A., Martsevich S.Yu., Deev A.D. et al. The first results of a multicenter randomized clinical trial on the drug Akridilol in combination therapy in patients with hypertension and obesity or type 2 diabetes [ACCORD]. *Kardiologiya*. 2008;48(8):28-33. (In Russ.) [Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридиллол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2 типа [АККОРД]. *Кардиология*. 2008;48(8):28-33].
26. Fomin V.V., Svistunov A.A. Beta-blockers and hypertension: Do insurmountable limitations exist? *Farmateka*. 2013;9:8-12. (In Russ.) [Фомин В.В., Свистунов А.А. Бета-блокаторы и артериальная гипертензия: существуют ли непреодолимые ограничения? *Фарматека*. 2013;9:8-12].
27. Chazova I.E., Boytsov S.A., Ostroumova O.D. Combination therapy of patients with arterial hypertension. Methodical letter to the Ministry of Health of the (In Russ.) Federation. Moscow: MZ RF; 2004. (In Russ.) [Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Москва: МЗ РФ; 2004].
28. Solal A.C., Jondeau G., Beauvais F., Berdeaux A. Beneficial effects of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2004;1(6):463-6.
29. Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International VErapamil-SR/trandolapril Study [INVEST]. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1327-34.
30. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. For the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial [COMET]: randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
31. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987-96.
32. Arutyunov G.P. Recent widely discussed clinically relevant aspects of the impact of β -blockers. *Sistemnye Gipertenzii*. 2013;1:80-7. (In Russ.) [Арутюнов Г.П. Новые широко обсуждаемые клинически значимые аспекты влияния β -блокаторов. *Системные Гипертензии*. 2013;1:80-7].
33. Markova L.I., Radzevich A.I. Hemodynamic effects of carvedilol in patients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;2(3):12-8. (In Russ.) [Маркова Л.И., Радзевич А.И. Гемодинамические эффекты карведилола у больных артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2006;2(3):12-8].
34. Maksimov T.A., Panov A.V., Ivanov S.G., et al. Status of lipid peroxidation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure the influence of long-term treatment with carvedilol. *Uchenye Zapiski Sankt-Petersburgskogo Meditsinskogo Universiteta*. 2001;2:33-8. (In Russ.) [Максимова Т.А., Панов А.В., Иванов С.Г., и др. Состояние перекисного окисления липидов и эндотелиальная дисфункция у больных ИБС, осложнённой хронической сердечной недостаточностью влияние длительной терапии карведилолом. *Ученые Записки Санкт-Петербургского Медицинского Университета*. 2001;2:33-8].
35. Chen J., Gu D., Chen C.S., Wu X. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *NDT*. 2007;22(4):1100-106.
36. Arutyunov G.P., Oganezova L.G. Hyperfiltration and metabolic syndrome. *Sistemnye Gipertenzii*. 2009;1:67-71. (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация и метаболический синдром. *Системные Гипертензии*. 2009;1:67-71].
37. Tomaszewski M., Charchar F.J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int*. 2007;71(8):816-21.
38. Krasil'nikova E.I., Blagosklonnaya Ya.V., Bystrov A.A. et al. Adiposopathy - a key element of the state of development of insulin resistance. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2012;18(2):164-76. (In Russ.) [Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия - ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(2):164-76].
39. Pham H., Utzschneider K.M., De Boer I.H. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011;20(6):640-60.
40. Spoto B., Pisano A., Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;1;311(6):F1087-F1108.

About the Authors:

Ilhom T. Murkamilov - MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaev; Nephrologist, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov

Ibragim S. Sabirov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №2 on the Specialty "General Medicine", Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin

Victor V. Fomin - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Clinical Work, Head of Chair of Faculty Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Furhat A. Yusupov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Neurology, Psychiatry and Medical Genetics, Osh State University

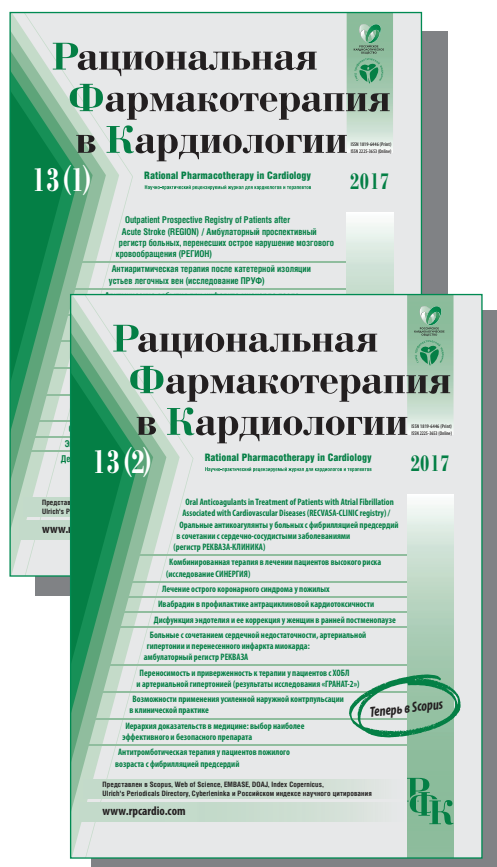
Сведения об авторах:

Муркамилов Илхом Торобекович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, КГМА имени И.К. Ахунбаева; нефролог, НЦКТ

Сабиров Ибрагим Самижонович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 по специальности «Лечебное дело», КРСУ имени Б.Н. Ельцина

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой факультетской терапии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Юсупов Фурхат Абдулахатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской генетики, ОШГУ



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на второе
полугодие 2017 г. (3 номера) вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России»
(индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис»
(индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2017 г.
(3 номера) 660 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2017 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 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. **+7 (925) 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).....

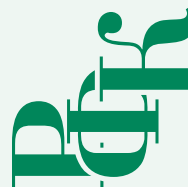
.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



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

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru



Занидип®-РЕКОРДАТИ

лерканидипин

Новый антагонист кальция III поколения



РУ № ЛП 000705 от 28.09.2011

- Самая высокая степень безопасности в своем классе^{1,2}
- Эффективный контроль АД 24 часа^{3,4}
- Рекомендован пациентам с сопутствующими заболеваниями⁵



Безупречная эффективность Доказанная безопасность

1. Zanidip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. High Blood Press. 1999;8:92-101
3. Meredith PA. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(7):1043-1062

4. De Giorgio LA. et al. Curr Ther Res 1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ. & Jarvis B. Drugs 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. AMS 2011 (среди препаратов Recordati)



www.rusfic.ru
RECORDATI

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!



**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. **Международное непатентованное название:** аторвастатин. **Регистрационный номер:** П N014014/01. **Фармакологические свойства:** аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** **Гиперхолестеринемия:** – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:** – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с флуидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarenco P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.



Пфайзер. Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.