

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

13(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2017

Healthcare Resources Utilization and Temporary Disability
in Population Aged 50-64 / Обращения за медицинской помощью
и временная нетрудоспособность в возрасте 50-64 года

Комбинированное лечение пациентов с артериальной
гипертензией и дислипидемией

Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа и тенектеплаза
при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Бета-адреноблокаторы у больных с сердечно-сосудистыми
заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания

Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии

Больные с фибрилляцией предсердий в условиях
многопрофильного стационара

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия

Проблема приверженности в современной медицине

Высокие дозы статинов перед чрескожным
коронарным вмешательством

Продленная двойная антитромбоцитарная терапия
после инфаркта миокарда

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

ЭКВАТОР®

АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

Рег. №: ЛП - 001645-120412



В ДВА РАЗА БОЛЬШЕ АРГУМЕНТОВ!*

Экватор® – эффективный контроль
артериального давления и защита
органов-мишеней!*

* Остроумова О. Д. и др. Кардиология. 2014; (12): 16–22.



Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 8,
тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский
центр профилактической
медицины

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2017; т.13, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2017; v.13, N 4

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 12.04.2016 (ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ 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, Стромынка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам

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

Melikian T.G.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 августа 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)

Дошечин 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)

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)

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)

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)

Tsinamdzgvrishvili 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

Обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность популяции в возрасте 50-64 года по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ
Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Деев А.Д., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ 432

Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. 443

Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией
Драпкина О.М., Лишута А.С. 454

Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммунной стафилокиназы и тенекеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике
Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Кудряшова Е.А., Веселов С.В., Бобков В.В., Платонов Д.Ю. 463

Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА
Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Воробьев А.Н., Козминский А.Н. 469

Встречаемость метаболического синдрома и его влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой
Польская И.И., Марусенко И.М., Кулагина Т.И., Везикова Н.Н. 476

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Пациент с хронической сердечной недостаточностью. Выбор оптимальной терапии
Драпкина О.М., Акашева Д.У. 482

Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая
Болдueva С.А., Рыжикова М.В., Швец Н.С., Леонова И.А., Титова И.Ю., Кочанов И.Н. 489

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула)
Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Надежкина К.Н., Артемова М.Н., Жилин Д.Н., Федотова Е.Е., Загребельный А.В., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А. 495

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печеночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохраненной фракции выброса левого желудочка
Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г., Николаева К.В., Хапман М.Э., Тонеева М.А. 506

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Healthcare Resources Utilization and Temporary Disability in Population Aged 50-64 According to the Epidemiological ESSE-RF Study
Kontsevaya A.V., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Deev A.D., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Shalnova S.A. on behalf of the ESSE-RF Study participants..... 432

Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight
Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. 443

Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia
Drapkina O.M., Lishuta A.S. 454

Comparative Results of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase and Tenecteplase Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Real Clinical Practice
Mazur E.S., Rabinovich R.M., Mazur V.V., Kuznetsova N.S., Kudryashova E.A., Veselov S.V., Bobkov V.V., Platonov D.Y. 463

Clinical Practice of Beta-Blockers Usage in Patients with Cardiovascular and Chronic Respiratory Diseases. Data of Outpatient Registries PROFILE and RECVASA
Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., Zagrebelsnyy A.V., Lukina Y.V., Loukianov M.M., Vorobyev A.N., Alexander N. Kozminsky A.N. 469

Occurrence of the Metabolic Syndrome and its Effect on Cardiovascular Risk in Patients with Gout
Polskaya I.I., Marusenko I.M., Kulagina T.I., Vezikova N.N. 476

NOTES FROM PRACTICE

Patient with Chronic Heart Failure. Rational Choice of Therapy
Drapkina O.M., Akasheva D.U. 482

Takotsubo Syndrome as Acute Form of Microvascular Angina. Clinical Case
Boldueva S.A., Ryzhikova M.V., Shvets N.S., A. Leonova I.A., Titova I.Y., Kochanov I.N. 489

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA AF-Tula Registry)
Valiakhmetov M.N., Gomova T.A., Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Nadejkina K.N., Artemova M.N., Jilin D.N., Fedotova E.E., Zagrebelsnyy A.V., Kudryashov E.V., Boytsov S.A. 495

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Features of Cerebral Hemodynamics and Manifestations of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis of Viral Etiology at Different Compensation Stages with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction
Kulikov V.E., Emelina T.A., Kazakova O.G., Nikolaeva K.V., Hapman M.E., Toneeva M.A. 506



Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопидирином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НОГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера, наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или

спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, кото-

рое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми ИЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечалась анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечения после медицинской манипуляции (включая постоперационную анемию и кровотечения из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзисмы, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 26.01.2017. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health Midas: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database: MonthlySales January 2017.

LRU.MKT.06.2017.0295



РАТАЦИОНАЛЬНУЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского назначения «Вилпаст» 60 мг. Регистрационный номер: ЛП-073997. Торговое наименование: Брингитра® (Vilpasta). Международное непатентованное наименование: тиктагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Брингитра® применяется одновременно с антиагрегантной терапией, показана для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один раз и более) и/или в высоком риске развития атеротромботического осложнения. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к тиктагрелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутримозговое кровоизлияние в анамнезе; нарушение функции печени тяжелой степени; совместное применение тиктагрелора с мощными ингибиторами кофермента CYP2A4 (например, этанолсодержащими, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и тазавираком); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов); СТОРОЖИТЕЛЬНЫЕ: Предосторожности пациентам с развитием кровотечения (например, в связи с недавним полостным хирургическим вмешательством, недавно проведенной операцией, травмой, приемом лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови, приемом антиагрегантов, антикоагулянтов, антидепрессантов, антигипертензивных препаратов, антиагонистов витамина К) в течение 24 часов до приема препарата Брингитра®. Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе с сопутствующими медицинскими insultами при длительности течения болезни одного года. Пациенты с нарушением функции печени средней степени тяжести. Пациенты с риском развития брадикардии (например, пациенты без кардиостимулятора с синдромом синдрома синусового узла, атеросклеротической блокадой 2-ой или 3-ей степени; обморочком, связанным с брадикардией). Пациенты с обморочной астмией и/или хронической obstructive pulmonary disease (ХОБЛ) в анамнезе. Не рекомендуется совместное применение тиктагрелора и в высокой поддерживающей дозе ацетилсалициловой кислоты (АСК) (более 300 мг/сут). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один раз и более) и/или в высоком риске развития атеротромботического осложнения рекомендуется прием препарата Брингитра® 60 мг два раза в сутки. Спустя применение препарата Брингитра® 60 мг дважды в сутки у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен один раз и более) и/или в высоком риске развития атеротромботического осложнения не было выявлено никаких побочных эффектов. В случае необходимости приема препарата Брингитра® 60 мг два раза в сутки в период острого состояния, через один год можно продлить терапию препаратом Брингитра® 60 мг два раза в сутки без перерывов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Профиль безопасности препарата Брингитра® основан на двух исследованиях фазы 3 (PLATO и FEGASUS), включивших более 39000 пациентов. В исследовании PLATO пациенты, получавшие препарат Брингитра®, чаще прекращали терапию из-за развития нежелательных явлений, чем пациенты, получавшие ацетилсалицилат (АСК). В исследовании FEGASUS частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений была выше при приеме препарата Брингитра®, чем при приеме АСК (16,1% в группе тиктагрелора 60 мг + АСК по сравнению с 8,5% в группе монотерапии АСК). Наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями у пациентов, принимавших тиктагрелор, были кровотечения и диспепсия. Данных

AstraZeneca 



Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807, • www.fortelyzin.ru



*KRKA – лидер в области кардиологии!**

Телмиста® 24 часа

телмисартан
таблетки 40 мг и 80 мг



ХОРОШИЕ НОВОСТИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Показания	Доза	Способ применения
Артериальная гипертензия	40-80 мг	Внутрь, вне зависимости от времени приема пищи, один раз в сутки
Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности**	80 мг	

Форма выпуска: Таблетки, 40 мг, 80 мг №28.

Условия хранения: При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: По рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-003269 от 26.10.2015.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

* Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», май 2016, г. Москва.

** У пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных Кароли Н.А., Ребров А.П.	513
---	-----

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю.	519
--	-----

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Генетические предикторы эффективности интенсивной липидснижающей терапии и ее противовоспалительный эффект у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска Воробьева М.А., Азова М.М., Гигани О.О., Гармаш И.В., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д.	525
---	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? Явелов И.С., Жаткина М.В., Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Мясникова Н.О.	532
Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А.	541

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е.	550
Продленная двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда: о чем говорят результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 Явелов И.С.	558

ЮБИЛЕИ

К 80-летию юбилею В.С. Моисеева	565
Профилактика и доказательная медицина – главные помощники врача. Интервью с профессором С.Ю. Марцевичем Долгушина Н.В.	567

ИНФОРМАЦИЯ

Краткосрочный цикл повышения квалификации «Внезапная сердечная смерть. Группы риска, стратегии профилактики и спасения», 28-29 сентября 2017, Москва Информационное письмо	572
Подписка на журнал	573

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Vascular Wall as the Target Organ in Comorbid Patients Karoli N.A., Rebrov A.P.	513
--	-----

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y.	519
--	-----

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Genetic Predictors of Intensive Lipid-Lowering Therapy Efficacy and its Anti-Inflammatory Effects in Very High Cardiovascular Risk Patients Vorobyeva M.A., Azova M.M., Gigani O. O., Garmash I.V., Villevalde S.V., Kobalava Z.D.	525
--	-----

POINT OF VIEW

High Doses of Statins before Percutaneous Coronary Intervention: whether There Are Reasons to Use? Yavelov I.S., Zhatkina M.V., Drapkina O.M., Gorshkov A.Y., Myasnikova N.O.	532
Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction Kobalava Z.D., Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Shavarov A.A.	541

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Clinical Advantages of Telmisartan: Features of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effects on the Daily Blood Pressure Profile Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A., Bondarec O.V., Paleeva E.E.	550
Prolonged Dual Antiplatelet Therapy after Myocardial Infarction: what the Results of the PEGASUS-TIMI 54 Trial Show Yavelov I.S.	558

JUBILEE

To the 80th anniversary of V.S. Moiseev	565
Prevention and Evidence-Based Medicine are the Main Assistants of the Physician. Interview with Professor S.Yu. Martsevich Dolgushina N.V.	567

INFORMATION

Short-Term Postgraduate Training "Sudden Cardiac Death. Risk Group, Prevention and Rescue Strategies", September 28-29, 2017, Moscow Information Letter	572
Subscription to the journal	573

Healthcare Resources Utilization and Temporary Disability in Population Aged 50–64 According to the Epidemiological ESSE–RF Study

Anna V. Kontsevaya*, Yulia A. Balanova, Asia E. Imaeva, Alexander D. Deev, Anna V. Kapustina, Galina A. Muromtseva, Svetlana E. Evstifeeva, Svetlana A. Shalnova
on behalf of the ESSE-RF Study participants

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

Participants of the ESSE-RF Study: **Vladivostok:** Kulakova N.V., Nevzorova V.A., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Rodionova L.V.; **Vladikavkaz:** Tolparov G.V.; **Vologda:** Shabunova A.A., Kasimov R.A., Kalashnikov K.N., Kalachikova O.N., Popov A.V., Ilyin V.A.; **Volgograd:** Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Lediaeva A.A.; **Voronezh:** Chernyih T.M., Furmenko G.I., babenko N.I., Bondarcov L.V.; **Ivanovo:** Belova O.A., Romanchuk S.V., Nazarova O.A., Shutemova O.A.; **Kemerovo:** Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Vinichenko T.A., Mulerova T.A., Maksimov S.A., Skripchemko A.E., Cherkass N.V., Tabakaev M.V., Danilchenko I.A.; **Krasnoyarsk:** Grinshtein Yu.I., Petrova M.M., Danilova L.K., Evsiukov A.A., Topolskaya N.V., Shabalin V.V., Aristov A.I., Ruph R.R., Kosinova A.A., Shmatova E.N., Kaskayeva D.S.; **Moscow:** Boitsov S.A., Zhernakova Yu.V., Gomyranova N.V., Konstantinov V.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Metelskaya V.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Chudiakov M.B., Oshepkova E.V.; **Orenburg:** Libis R.A., Basyrova I.R., Lopina E.A.; **Samara:** Dupliakov D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A.; **St. Petersburg:** Shliahto E.V., Konradi A.O., Rotar O.P., Baranova E.I.; **Tomsk:** Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebriakova V.N.; **Tyumen:** Efanov A. Yu., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shalae S.V.

Aim. To analyze health care resource utilization and temporary disability in people of pre-retirement age in the Russian population.

Material and methods. The analysis was carried out on the basis of the ESSE-RF study materials (13 regions of the RF). Standard epidemiological survey methods and evaluation criteria were used. The analysis included results of a survey of the ESSE-RF study participants about health care resource utilization and temporary disability (TD) during 12 months before the survey. The following characteristics were ascertained: a number and reasons of outpatient visits for medical assistance, hospital admissions (including duration of in-hospital treatment), emergency calls and temporary disability (a number of days and cases), their mean number per one study participant, mean number of cases and days of TD per 100 working participants, associations with social-demographic parameters, risk factors, chronic non-communicable diseases, stress and anxiety levels by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results. A total of 8334 people aged 50–64 years were examined: men – 2784 (33%) and women – 5550 (67%). A share of the hospitalized (at least one time) was 11% in the age group of 50–54 years, 12% – in the age group of 55–59 years and by the age of 60–64 this indicator increased to 15%. 20% of the participants at least one time were admitted to hospital and/or called an ambulance. A share of people who had utilized health care resources at least one time was increasing with age. Unemployed people were hospitalized more frequently than employed ones. Number of chronic non-communicable diseases correlated with the probability of hospitalization and/or emergency call. Categories 2 and 3 of disability, presence of diabetes mellitus, ischemic heart disease and hypertension were statistically significantly associated with the probability of hospitalization and/or emergency call. Smoking did not increase the probability of hospitalization and/or emergency call in comparison with absence of this risk factor, at that, people who had given up smoking were 1.3 times more likely to be hospitalized than non-smokers. People with low and moderate alcohol consumption were hospitalized and called an ambulance significantly less often than those who abstained from alcohol. Clinically significant anxiety increased the probability of hospital admission and/or emergency call as compared to people without this factor by the HADS. Subclinical and clinically significant anxiety, mean and high levels of stress were associated with the probability of hospitalization and/or emergency call. Number of TD days turned out to be rather low - 0.3 day per 1 working man and 0.4 day - per 1 working woman, this index did not significantly differ with age.

Conclusion. So, pre-retirement age (50–64 years) is characterized by increase in health care resource utilization due to health state worsening. At the same time significant share of people of this age (40%) did not seek medical help. These 40% of pre-retirement age people can be possible reserve for health state improvement by means of their active involvement in preventive activity of primary health care system (the study had been conducted before the preventive medical examination program starting).

Keywords: risk factors, health care resource utilization, hospitalizations, emergency, medical help seeking.

For citation: Kontsevaya A.V., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Deev A.D., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Shalnova S.A. on behalf of the ESSE-RF Study participants. Healthcare Resources Utilization and Temporary Disability in Population Aged 50–64 According to the Epidemiological ESSE-RF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):432–442. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-432-442

Обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность популяции в возрасте 50–64 года по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ–РФ

Анна Васильевна Концевая*, Юлия Андреевна Баланова, Асия Эмверовна Имаева, Александр Дмитриевич Деев, Анна Владимировна Капустина, Галина Аркадьевна Муромцева, Светлана Евгеньевна Евстифеева, Светлана Анатольевна Шальнова от имени участников исследования ЭССЕ–РФ

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины. Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Участники исследования ЭССЕ–РФ: Владивосток: Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В.; **Владикавказ:** Толпаров Г.В.; **Вологда:** Шабунова А.А., Касимов Р.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В., Ильин В.А.; **Волгоград:**

Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А. А., **Воронеж:** Черных Т.М., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В.; **Иваново:** Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутепова О.А.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Виниченко Т.А., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А. А., Тополевская Н. В., Шабалин В.В., Аристов А. И., Руф Р.Р., Косинова А. А., Шматова Е. Н., Каскаева Д.С.; **Оренбург:** Либис Р.А., Басырова И.Р., Лопина Е.А.; **Москва:** Бойцов С.А., Жернакова Ю.В., Гомырянова Н.В., Константинов В.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В.; **Самара:** Дупляков Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А.; **Санкт-Петербург:** Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Баранова Е.И.; **Томск:** Трубочева И.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.

Цель. Изучить использование ресурсов системы здравоохранения и временную нетрудоспособность у лиц предпенсионного возраста (50-64 года) в российской популяции.

Материал и методы. Анализ проведен на материале исследования ЭССЕ-РФ (13 регионов РФ). Были использованы стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии оценки. В анализ включены результаты опроса участников исследования ЭССЕ-РФ об использовании ими ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности (ВН) в течение 12 мес до опроса. Анализировали количество и причины амбулаторных обращений за медицинской помощью, госпитализаций (в том числе длительности), вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) и ВН (количество дней и случаев), среднее их количество на 1 участника исследования, среднее количество случаев и дней ВН на 100 работающих участников и ассоциации с социально-демографическими параметрами, факторами риска и хроническими неинфекционными заболеваниями стрессом и тревогой по Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Результаты. Обследовано 8334 человек возраста 50-64 лет, мужчин 2784 (33%), женщин 5550 (67%). Доля тех, кто госпитализировался (как минимум 1 раз), составила 11% в возрастной группе 50-54 лет, 12% в группе 55-59 лет, к возрасту 60-64 года этот показатель увеличился до 15%. Хотя бы 1 раз госпитализировались и/или вызывали СМП 20%. Доля лиц, обратившихся за любым видом медицинской помощи хотя бы один раз, увеличивалась с возрастом. Количество госпитализаций среди не работающих было выше, чем среди работающих. Количество хронических неинфекционных заболеваний ассоциировалось с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП. Вторая и третья группа инвалидности, наличие сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии достоверно ассоциировались с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП. Курение не было ассоциировано с увеличением вероятности госпитализации и вызовов СМП по сравнению с отсутствием этого фактора риска, а вот у отказавшихся от курения вероятность госпитализации была в 1,3 раза выше, чем у некурящих. Лица, характеризующиеся малым и умеренным потреблением алкоголя, достоверно реже госпитализировались и вызывали СМП по сравнению с лицами, не потребляющими алкоголь. Клинически значимая тревога ассоциировалась с увеличением вероятности госпитализаций по сравнению с лицами без этого фактора риска по шкале тревожности HADS. Субклиническая и клинически значимая тревога, средний и высокий уровни стресса ассоциировались с увеличением вероятности госпитализаций и/или вызовом СМП. Количество дней ВН оказалось достаточно низким – 0,3 дня на 1 работающего мужчину и 0,4 дня на 1 работающую женщину, и этот показатель не изменялся существенно в связи с возрастом.

Заключение. Таким образом, в предпенсионном возрасте наблюдается увеличение использования ресурсов системы здравоохранения, ассоциированное с ухудшением состояния здоровья. В то же время значительная доля (40%) лиц этого возраста не обращалась за медицинской помощью. Возможно, эти 40% могут быть резервом укрепления здоровья лиц предпенсионного возраста за счет активного вовлечения в профилактическую деятельность первичного звена здравоохранения (исследование проводилось до программы диспансеризации).

Ключевые слова: факторы риска, расходование ресурсов системы здравоохранения, госпитализации, СМП, обращения за медицинской помощью.

Для цитирования: Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Деев А.Д., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность популяции в возрасте 50-64 года по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):432-442. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-432-442>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): koncanna@yandex.ru

Received / Поступила: 04.07.2017

Accepted / Принята в печать: 18.07.2017

Pre-retirement age (50-64 years) is characterized by gradual reduction in a share of working people. Health deterioration and diseases burden increment is one of apparent reasons for this. However absence of employment and economic activity in itself is a powerful factor influencing possibility of diseases onset [1]. For example, in the British population aged 21-64 years risk for development of diseases limiting working ability was 2.41 times higher in unemployed than in working people and 5.8 times higher in economically inactive individuals (early pensioners, people watching at relatives' bedside, etc) than in working ones [1]. So,

Предпенсионный возраст характеризуется постепенным сокращением доли работающих людей. Одной из очевидных причин этого является ухудшение состояния здоровья и нарастание бремени болезней, однако отсутствие занятости и экономической активности само по себе является мощным фактором, влияющим на вероятность развития заболеваний [1]. Так, в британской популяции в возрасте 21-64 лет риск развития заболеваний, ограничивающих трудоспособность, у безработных был в 2,41 раза выше, чем у работающих, а у экономически неактивных (ранние пенсионеры, ухаживающие за больными родственниками и др.) – в 5,8 раза выше, чем у работающих [1]. Таким образом,

the mere fact of work absence had the most significant effect. Cessation of work (due to unemployment) was associated with increase in risk for death during 5 years even in people with good health state comparable with health state of those who kept working [2].

Change in frequency of health care resources utilization is one more sequence of work life absence [3-5]. Different parameters of health care resources utilization can be estimated in a framework of epidemiologic trials [6]. In accordance with a systematic review data, where findings of trials comparing results of an interrogation of medical help seeking and administrative data concerning utilization of services were generalized, the interrogation about health care resource utilization was shown to be able to receive valuable data especially concerning hospital admissions and emergency calls [7].

Such analysis based on the Russian population data is for the first time conducted in a framework of the ESSE-RF trial (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of the Russian Federation) among people of pre-retirement age (50-64 years) [8].

The aim of the study to analyze health care resource utilization and temporary disability in people of pre-retirement age in the Russian population.

Material and methods

The analysis was based on the ESSE-RF trial data. The examined cohorts included men and women of 50-64 years old (pre-retirement age) from 13 RF regions, who participated in the cross-sectional ESSE-RF study. The methodology of the ESSE-RF study, representative samples formation and a questionnaire structure were in details described earlier [8-15]. Standard epidemiologic methods of examination and criteria of estimation were used. The trial was approved by the independent Ethics Committees of three Federal centers of Ministry of Health of the RF: National Medical Research Center for Preventive Medicine; Russian Cardiology Research and Production Complex; Federal Almazov North-West Medical Research Centre. Each participant gave written informed consent for examination.

Criteria of risk factors estimation. Anthropometric examination included measurement of height, waist circumference and body mass within the accuracy of 0.5 cm and 100 g, respectively. Blood pressure (BP) was measured on the right upper arm after 10-minute seated rest by a standard method using the OMRON M3 Expert automatic electronic tonometer [9]. People smoking at least one cigarette per day or those who stopped smoking less than one year before were con-

сам факт отсутствия работы был самым значимым по уровню воздействия. Прекращение работы (по причине безработицы) ассоциировано с повышением риска смерти в течение 5 лет даже у лиц с хорошим состоянием здоровья, которое сопоставимо с состоянием здоровья лиц, продолжающих работать [2].

Еще одним последствием отсутствия трудовой деятельности является изменение частоты использования ресурсов здравоохранения [3-5]. Использование ресурсов системы здравоохранения может быть изучено в рамках эпидемиологических исследований, которые позволяют проанализировать этот фактор с учетом различных параметров, анализируемых в подобных исследованиях [6]. По данным систематического обзора, в котором обобщены результаты работ, сопоставляющих результаты опроса об обращениях за медицинской помощью с административными данными по обращаемости, показано, что опрос по использованию ресурсов системы здравоохранения позволяет получить достоверные данные, особенно в отношении госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи (СМП) [7].

На российских данных подобный анализ проводится впервые в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [8], среди лиц предпенсионного возраста (50-64 года).

Цель исследования – проанализировать использование ресурсов системы здравоохранения и временную нетрудоспособность у лиц предпенсионного возраста в российской популяции.

Материал и методы

Анализ проведен на материале исследования ЭССЕ-РФ. Обследованные когорты включали: мужчин и женщин в возрасте 50-64 лет (предпенсионный возраст) из 13 регионов РФ, участников одномоментного исследования «ЭССЕ-РФ». Методология исследования ЭССЕ-РФ, формирование представительных выборок и структура вопросника были подробно описаны ранее [8-15]. Были использованы стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии оценки. Исследование было одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров Минздрава России: Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины; Российского кардиологического научно-производственного комплекса; Северо-западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Критерии оценки факторов риска. Антропометрическое обследование включало измерение роста, окружности талии, массы тела с точностью до 0,5 см и 100 г, соответственно. Измерение артериального давления (АД) проводилось на правой руке, в положении сидя после 10-минутного отдыха по стандартной методике с помощью авто-

sidered smokers. According to the smoking status the following groups were divided: those who had never smoked, people stopped smoking more than one year before, smokers to date. Alcohol consumption was estimated by a standard questionnaire method which was based on subjective assessment of alcohol consumption. The following groups were defined: no alcohol consumption during the last year, rare, low, moderate (≤ 168 g of ethanol per week for men and ≤ 84 g for women) and excessive (≥ 168 g of ethanol per week for men and ≥ 84 g for women) alcohol consumption. The type of consumed alcoholic beverages was also evaluated. Abdominal obesity (AO) was registered at waist circumference ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women [16]. Systolic or diastolic BP level $\geq 140/90$ mm Hg or normal BP at antihypertensive drugs intake during the last 2 weeks was regarded as hypertension [9]. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, 1983) validated in Russia was used for estimation of the depression level [17,18]. The Perceived Stress Scale (PSS) was used for the stress level evaluation [19].

The analysis included results of a survey of the ESSE-RF study participants about health care resources utilization and temporary disability (TD) in 12 months before the survey. A number and reasons of outpatient visits for medical assistance, hospital admissions (including duration of in-hospital treatment), emergency calls and TD (a number of days and cases), were ascertained. We calculated shares of the study participants who during the last 12 months:

- were admitted to a hospital due to any cause one or more times;
- were admitted to a hospital and/or called an ambulance one or more times;
- sought any medical assistance one or more times

A mean number of hospital admissions and emergency calls per one study participant were also calculated. A mean number of cases and days of TD per 100 study participants was assessed. The indices were analyzed in the following age groups: 50-54, 55-59 and 60-64 years.

Associations of incidence of medical assistance seeking with social-demographic parameters, risk factors and chronic non-communicable diseases (CNCD) were analyzed. Hospital admissions and emergency calls were regarded as equivalent of poor health state, so analysis of associations was conducted with these variants of health care utilization. To evaluate significance of association of one or another factor with the probability of hospital admission and/or emergency call a logistic regression model for each categorized parameter was built with the control for

матического электронного тонометра OMRON M3 Expert [9]. К курящим относились лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросившие курить менее года назад. По статусу курения выделяли группы: никогда не курившие, бросившие курить более года назад, курящие в настоящее время. Потребление алкоголя оценивалось с помощью стандартного анкетного метода, который основан на субъективной оценке потребления алкоголя. Выделялись: не употреблявшие алкоголь в течение последнего года, редко, мало, умеренно (≤ 168 г этанола в нед) и употребляли много (≥ 168 г этанола в нед); для женщин: мало и умеренно – менее 84 г этанола в нед, много – более 84 г этанола в нед; кроме того, был изучен тип потребляемых алкогольных напитков. Абдоминальное ожирение определялось как окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин [16]. Артериальная гипертензия (АГ) определялась как уровни систолического или диастолического АД 140/90 мм рт.ст. и более, а также при нормальных цифрах АД и приеме антигипертензивных препаратов в течение последних 2 нед [9]. Для оценки уровня депрессии использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, 1983) [17,18]. Уровень стресса оценивался при помощи вопросника Perceived Stress Scale (PSS) [19].

В анализ включены результаты опроса участников исследования ЭССЕ-РФ об использовании ими ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности (ВН) в течение 12 мес до опроса. Было уточнено количество и причины амбулаторных обращений за медицинской помощью, госпитализаций (в том числе длительности), вызовов СМП и временной нетрудоспособности (количество дней и случаев). Рассчитывали долю участников исследования, которые в течение 12 мес:

- 1 и более раз госпитализировались по любой причине;
- 1 и более раз госпитализировались в стационар и/или вызывали СМП;
- 1 и более раз обращались за любым видом медицинской помощи.

Также рассчитывали среднее количество госпитализаций, вызовов СМП на 1 участника исследования. Среднее количество случаев и дней ВН рассчитывали на 100 работающих участников исследования. Анализ показателей проводили в возрастных группах 50-54, 55-59 и 60-64 года.

Анализировали ассоциацию частоты обращений за медицинской помощью с социально-демографическими параметрами, факторами риска и хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Эквивалентом неудовлетворительного состояния здоровья считали такие обращения за медицинской помощью, как госпитализации и вызовы СМП, поэтому анализ ассоциаций проводили с этими вариантами обращений за медицинской помощью. Для оценки значимости ассоциации тех или факторов с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП построена логистическая регрессия для каждого категоризированно-

gender, age and region. Categorized variables were the follows: employment status, educational status, a type of residential place, disability presence and its category, number of CNCD, number of cardiovascular diseases, ischemic heart disease (ICD) presence, increased blood pressure, hypertension, the SCORE risk level, smoking, alcohol consumption, abdominal obesity, the type 2 diabetes mellitus, the levels of anxiety, depression and stress. Absence of a disease, risk factor and so on was considered the reference value.

Results

A total of 8334 people aged 50-64 years were examined: men – 2784 (33%) and women – 5550 (67%). Among them 953 men and 2982 women were unemployed while 2436 men and 4000 women – employed.

Figure 1 presents shares of people of pre-retirement age who utilized different health care resources during previous 12 months. A share of the hospitalized (one time at least) was 11% in the 55-59 years age group while in age of 60-64 years this index increased up to 15%. On the average about 20% of pre-retirement age people were hospitalized or called an ambulance at least once. A share of people who sought any medical assistance at least once (hospitalization, emergency calls, out-patient visits) was 57.7% in the 50-54 years age group, 59.9% – in the 55-59 and 63.6% – in the 60-64 years age group. No gender differences as well as distinctions concerning education level and a type of residential place were found out.

го параметра с контролем на пол, возраст и регион. В качестве категоризированных переменных анализировали: статус занятости, образовательный статус, тип поселения, наличие и группу инвалидности, количество ХНИЗ, количество ССЗ, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), повышение артериального давления, наличие АГ, уровень риска по SCORE, курение, потребление алкоголя, абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, уровни тревоги, депрессии и стресса. За референсное значение принимали отсутствие заболевания, фактора риска и др.

Результаты

Всего обследовано 8334 человек возраста 50-64 лет, мужчин – 2784 (33%), женщин – 5550 (67%), из которых не-работающих – 953 мужчин и 2982 женщины, и работающих – 2436 мужчин и 4000 женщин.

На рис. 1 представлены доли лиц предпенсионного возраста, обращавшихся за различными видами медицинской помощи в течение предшествующих 12 мес. Доля тех, кто госпитализировался (как минимум 1 раз), составила 11% в возрастной группе 55-59 лет, к возрасту 60-64 года этот показатель увеличился до 15%. В среднем около 20% лиц предпенсионного возраста хотя бы 1 раз госпитализировались и/или вызывали СМП. Доля лиц, обратившихся за любым видом медицинской помощи хотя бы 1 раз (госпитализации, вызовы СМП, амбулаторные обращения) составила 57,7% в возрастной группе 50-54 года, 59,9% в возрастной группе 55-59 лет и 63,6% в возрастной группе 60-64 года. Гендерных различий, а также различий, связанных с уровнем образования и типом поселения по данным показателям выявлено не было.

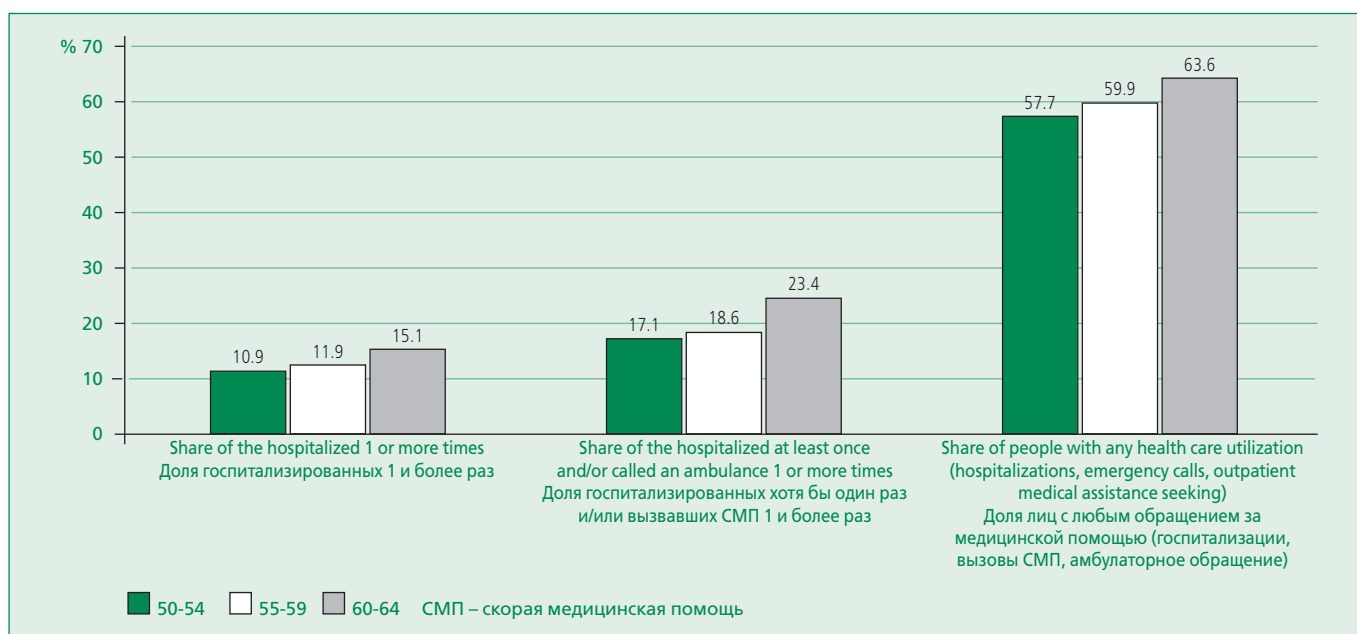


Figure 1. Shares of people who sought medical assistance during 12 months among the examined people of pre-retirement age

Рисунок 1. Доля лиц, обратившихся за медицинской помощью в течение 12 мес среди обследованных лиц предпенсионного возраста

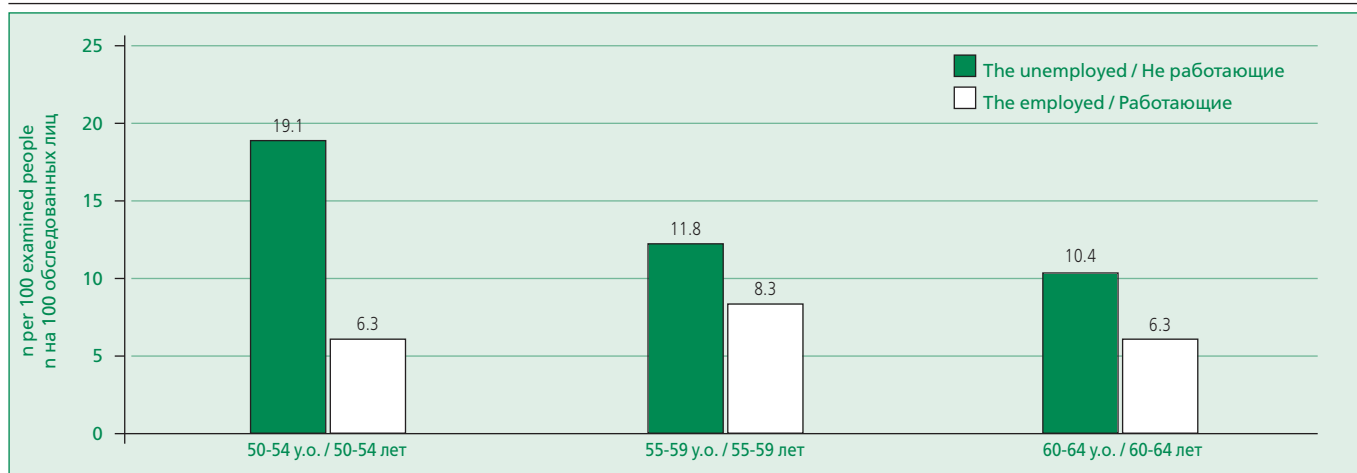


Figure 2. A number of hospitalizations per 100 examined people among the employed and the unemployed of pre-retirement age

Рисунок 2. Количество госпитализаций на 100 обследованных среди работающих и не работающих лиц предпенсионного возраста

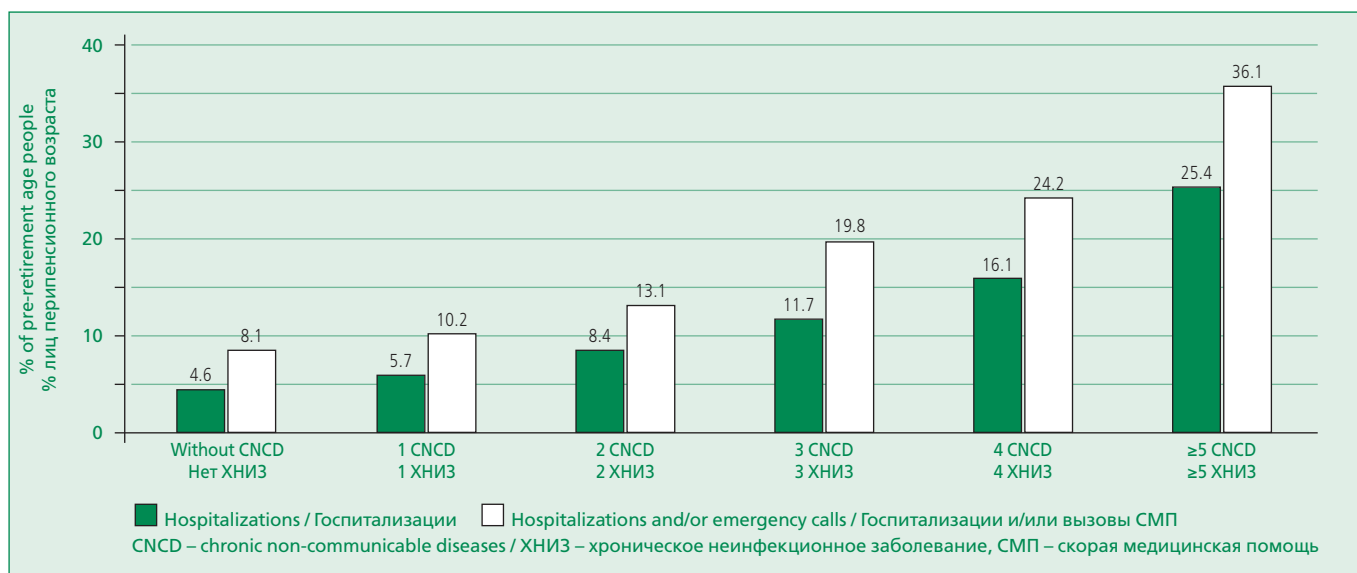


Figure 3. A share of pre-retirement age people with different number of chronic non-communicable diseases who were hospitalized and/or called an ambulance at least once during the previous 12 months

Рисунок 3. Доля лиц предпенсионного возраста, госпитализированных и/или вызвавших СМП как минимум 1 раз в течение 12 мес при разном количестве ХНИЗ

The unemployed revealed more hospitalizations per 100 subjects than the employed in all the analyzed 5-year intervals (Fig.2). However, this distinction was the most significant in the 50-54 years age group, in which the unemployed were admitted to hospital 3 times more often than working people. In other two 5-year intervals this distinction was 1.4 and 1.7 times, respectively.

We revealed an expectable association of CNCD number in the study participants with the likelihood of hospitalization and/or emergency call (Fig.3). So, those who had no CNCD were hospitalized in 4.6% of cases during previous 12 months while among sub-

Анализ среднего количества госпитализаций на 100 человек в зависимости от статуса работы во всех анализируемых 5-летних интервалах показал, что количество госпитализаций среди не работающих было выше, чем среди работающих (рис. 2). Однако особенно значимым это различие было в возрастной группе 50-54 года, где неработающие госпитализировались в 3 раза чаще, чем работающие. В двух других 5-летних интервалах это различие составило 1,4-1,7 раза.

Количество ХНИЗ, имеющих у участников исследования, ожидаемо ассоциировалось с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП (рис. 3). Так, среди не имеющих ни одного ХНИЗ в анамнезе лиц в течение 12 мес госпитализировали 4,6%, тогда как среди обследованных с 5

Table 1. Parameters associated with possibility of hospitalization and emergency call

Таблица 1. Параметры, ассоциированные с вероятностью госпитализации и вызова СМП

	Hospitalizations Госпитализации			Hospitalizations and/or emergency calls Госпитализации и/или вызовы СМП		
	OR ОШ	95% CI 95% ДИ	p	OR ОШ	95% CI 95% ДИ	p
Category 2 of disability / 2 группа инвалидности	3.3	2.6-4.0	0.0001	3.17	2.61-3.85	0.0001
Category 3 of disability / 3 группа инвалидности	3.5	2.8-4.2	0.0001	2.59	2.15-3.13	0.0001
1 CNCD / 1 ХНИЗ	-	-	-	1.38	0.99-1.90	0.05
2 CNCD / 2 ХНИЗ	2.12	1.42-3.18	0.0003	1.85	1.35-2.52	0.0001
3 CNCD / 3 ХНИЗ	2.92	1.95-4.36	0.0001	2.86	2.10-3.89	0.0001
4 CNCD / 4 ХНИЗ	4.13	2.76-6.19	0.0001	3.61	2.63-4.93	0.0001
5 CNCD / 5 ХНИЗ	7.01	4.72-10.40	0.0001	8.45	4.58-8.45	0.0001
1 CVD / 1 ССЗ	1.62	1.40-1.89	0.0001	1.77	1.57-2.00	0.0001
2 CVD / 2 ССЗ	3.45	2.96-4.01	0.0001	3.61	3.17-4.11	0.0001
IHD by strict criteria / ИБС по жестким критериям	2.77	2.36-3.04	0.0001	2.53	2.28-2.82	0.0001
Diagnosis of hypertension / диагноз АГ	1.56	1.35-1.81	0.0001	1.80	1.59-2.03	0.0001
Very high risk by the SCORE / Очень высокий риск по SCORE	-	-	-	2.2	1.92-2.43	0.0001
Smoking cessation / Отказ от курения	1.25	1.04-1.49	0.02	1.28	1.10-1.49	0.05
Abdominal obesity / Абдоминальное ожирение	1.45	1.272-1.64	0.0001	1.33	1.20-1.48	0.0001
Diabetes mellitus / Сахарный диабет	1.78	1.52-2.07	0.0001	1.76	1.54-2.01	0.0001
Low alcohol consumption / Малое потребления алкоголя	0.77	0.67-0.89	0.0004	0.71	0.60-0.84	0.0001
Moderate alcohol consumption / Умеренное потребление алкоголя	0.66	0.54-0.81	0.0001	0.55	0.40-0.74	0.0001
Excessive alcohol consumption / Избыточное потребление алкоголя	0.57	0.40-0.82	0.0023	0.65	0.42-1.00	0.05
Subclinical anxiety / Субклиническая тревога	-	-	-	1.20	1.07-1.36	0.002
Clinically significant anxiety / Клинически значимая тревога	1.32	1.13-1.54	0.0005	1.59	1.40-1.81	0.0001
Subclinical depression / Субклиническая депрессия	-	-	-	1.27	1.12-1.43	0.0001
Clinically significant depression / Клинически значимая депрессия	-	-	-	1.49	1.29-1.73	0.0001
Moderate level of stress / Средний уровень стресса	1.31	1.10-1.55	0.0019	1.563	1.36-1.77	0.0001
High level of stress / Высокий уровень стресса	1.73	1.40-2.14	0.0001	2.232	1.87-2.67	0.0001

OR - odds ratio, CI - confidence interval, CNCD - chronic non-communicable diseases, CVD - cardiovascular disease, IHD - ischemic heart disease
СМП – скорая медицинская помощь, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ХНИЗ – хроническое неинфекционное заболевание, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия

jects with a history of 5 and more CNCD every fourth was admitted to hospital (25.4%).

Results of analysis of associations of different factors with the probability of hospitalizations and/or emergency calls are listed in Table 1. Such social-demographic factors as employment status, education level and a type of residential place revealed no significant association with the probability of hospitalizations and/or emergency calls. People with categories 2 and 3 of disability were hospitalized and/or called an ambulance significantly more often than non-disabled subjects. Two and more CNCD were significantly associated with the likelihood of hospitalization and/or emergency call as compared to people with no CNCD, at that with incremental odds ratios (OR).

ХНИЗ и более госпитализировался каждый четвертый (25,4%).

Результаты анализа ассоциации различных факторов с вероятностью госпитализаций и/или вызовов СМП представлены в табл. 1. В отношении таких социально-демографических факторов, как занятость, уровень образования и тип поселения достоверной ассоциации с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП не выявлено. Вторая и третья группа инвалидности достоверно ассоциировались с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП по сравнению с лицами без инвалидности. Два ХНИЗ и более достоверно ассоциировались с вероятностью госпитализации и/или вызова СМП по сравнению с лицами с отсутствием ХНИЗ, причем с нарастающим отношением шансов (ОШ). При 5 более

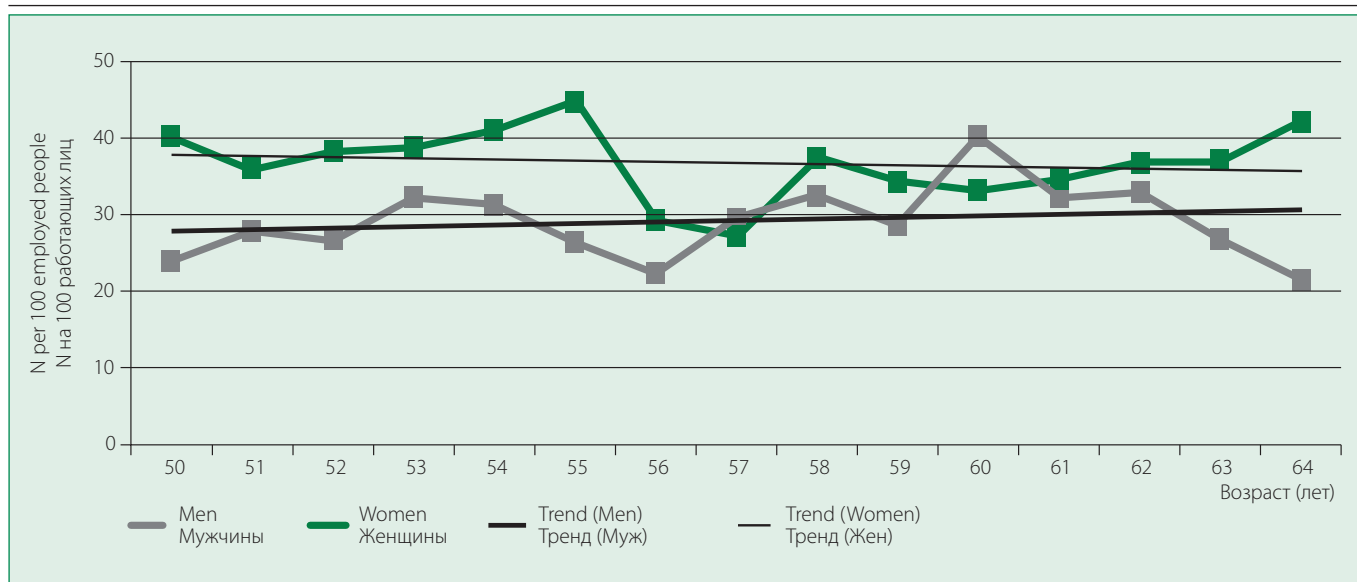


Figure 4. Mean number of days of temporary disability per 100 employed people of pre-retirement age
Рисунок 4. Среднее количество дней временной нетрудоспособности на 100 работающих лиц предпенсионного возраста

At 5 and more CNCD OR of hospitalization during 12 months was 7.0 as compared to CNCD absence.

Such CNCD as diabetes mellitus, IHD and hypertension significantly correlated with the probability of hospitalization and/or emergency call. We received interesting associations of different risk factors with the probability of hospitalization and/or emergency call. So, smoking was not associated with increase in the likelihood of hospitalization and/or emergency call as compared to this risk factor absence, at that those who stopped smoking were 1.3 times more likely to be hospitalized than non-smokers. In our cross-sectional study we can only suppose that the mere refusal of this bad habit was dictated by the health state. People with low and moderate alcohol consumption were significantly less often hospitalized and called an ambulance as compared to those who consumed no alcohol. Clinically significant anxiety increased the hospitalization probability as compared to people with no anxiety by the HADS. Subclinical and clinically significant anxiety was associated with increase in the probability of hospitalization and/or emergency call (OR 1.3 and 1.5, respectively). Mean and high levels of stress significantly correlated with the probability of hospitalization and/or emergency call as compared to the low level of stress.

Figure 4 shows a number of TD days per one employed individual among the people of pre-retirement age. A number of TD days was found to be rather low – 0.3 day per 1 working man and 0.4 day per 1 working woman, this indicator did not change significantly due to age.

ХНИЗ ОШ госпитализации в течение 12 мес составило 7,0 по сравнению с отсутствием ХНИЗ.

Наличие таких ХНИЗ, как сахарный диабет, ИБС и АГ достоверно ассоциировалось с вероятностью госпитализаций и/или вызовов СМП. В отношении факторов риска получены интересные ассоциации с вероятностью госпитализации и/или вызовов СМП. Курение не было ассоциировано с увеличением вероятности госпитализации и вызовов СМП по сравнению с отсутствием этого фактора риска, а вот у отказавшихся от курения вероятность госпитализации была в 1,3 раза выше, чем у некурящих. В одномоментном исследовании можно лишь предположить, что сам отказ от этой вредной привычки обусловлен состоянием здоровья. Лица, характеризующиеся малым и умеренным потреблением алкоголя, достоверно реже госпитализировались и вызывали СМП по сравнению с лицами, не потребляющими алкоголь. Клинически значимая тревога ассоциировалась с увеличением вероятности госпитализаций по сравнению с лицами без этого фактора риска по шкале тревожности HADS. Субклиническая и клинически значимая тревога ассоциировались с увеличением вероятности госпитализаций и/или вызовом СМП (ОШ 1,3 и 1,5, соответственно). Средний и высокий уровни стресса достоверно ассоциировались с вероятностью госпитализаций и/или вызовов СМП по сравнению с низким уровнем стресса.

На рис. 4 представлено количество дней ВН на 1 работающего среди лиц предпенсионного возраста. Количество дней ВН оказалось достаточно низким – 0,3 дня на 1 работающего мужчину и 0,4 дня на 1 работающую женщину, и этот показатель не изменялся существенно в связи с возрастом.

Discussion

Analysis of health care resources utilization and TD at the population level allows to receive valuable data for evaluation of associations of these indices with social-demographic parameters, employment status and other factors. These associations are mediated by large number of factors and characterized by significant variability in different countries. In the European model of medical service with general insurance or government-funded health care which cover health care utilization, incidence rates of medical assistance seeking in the evaluated age group is increased with age and associated with employment status, so as in our study [3]. In countries where seeking medical assistance is connected to financial cost for people out of job (for instance, in the USA) absence of work itself is associated both with delay in seeking medical assistance and restricted access to it [20]. Absence of work in people above 65 years in the USA was associated with considerable expenses of health care system, at that it was the second factor after CNCD number in order of importance [21]. On the contrary, among the elderly Japanese employment status was not associated with health care system resources spend [22].

Our study in line with foreign works showed association of employment status both with health state and with health care resources utilization. Non-working people of pre-retirement age are hospitalized more frequently. Such economic parameters as declining in income level, restricted access to health care (for example, acquisition of modern medicaments) and impossibility to keep a healthy lifestyle (healthy food is more expensive) determine association of the employment status with health state [3]. So, poor health state being the reason for refusal of work can be further worsened by economic results of refusal of work itself. If the work cessation is not connected with health state, economic results and restriction in financial capacity could also negatively impact on the health state in the future.

In accordance with our trial data 40% of the pre-retirement age people did not seek medical assistance during the year before participation in the study, this may be considered an indirect sign of good health state. 20% of the participants were hospitalized and/or called an ambulance during the previous 12 months which can be regarded as a sign of poor health state/poor control of chronic diseases.

A large number of CNCD, as was expected, correlated with increase in load upon health care system in people of pre-retirement age. Our study revealed association of the probability of hospitalization and emergency calls with presence and number of CNCD

Обсуждение

Анализ использования ресурсов системы здравоохранения и ВН на популяционном уровне позволяет получить значимые данные для анализа ассоциаций этих показателей с социально-демографическими параметрами, статусом работы и другими факторами. Эти ассоциации опосредованы большим количеством факторов и характеризуются существенной вариабельностью в разных странах. В европейской модели оказания медицинской помощи, где обращение за медицинской помощью покрыто либо всеобщей страховкой, либо государственными гарантиями, частота обращений за медицинской помощью в этой возрастной группе увеличивается с возрастом и ассоциировано со статусом работы, как и в нашем исследовании [3]. В тех странах, где обращение за медицинской помощью лиц, потерявших работу, сопряжено с финансовыми затратами (в США, например), само отсутствие работы ассоциировано с отсрочкой обращений за медицинской помощью и ограничением доступа к ней [20]. Однако среди лиц старше 65 лет в США отсутствие работы ассоциировано с большими расходами системы здравоохранения, причем, это был второй по значимости фактор после количества ХНИЗ [21]. Напротив, среди пожилых японцев рабочий статус не был ассоциирован с затратами ресурсов системы здравоохранения [22].

Занятость ассоциирована как с состоянием здоровья, так и с использованием ресурсов системы здравоохранения, что показано и в зарубежных работах, и в настоящем исследовании: неработающие лица предпенсионного возраста госпитализируются чаще. Среди факторов, обуславливающих ассоциацию статуса занятости с состоянием здоровья, могут быть экономические параметры: снижение уровня дохода, ограничение доступности медицинской помощи (например, приобретение современных лекарств) и возможностей вести здоровый образ жизни (здоровое питание стоит дороже) [3]. Таким образом, неудовлетворительное состояние здоровья как причина отказа от работы может усугубляться экономическими последствиями уже самого отказа от работы. Если это произошло не в связи со здоровьем, экономические последствия и ограничение финансовых возможностей также могут отрицательно сказаться на состоянии здоровья.

В настоящем исследовании показано, что среди лиц предпенсионного возраста примерно 40% в течение года до участия в исследовании ни разу не обращались за медицинской помощью, что можно считать косвенным признаком хорошего состояния здоровья. Доля лиц, которые госпитализировались и/или вызывали СМП в течение 12 мес, составила в среднем около 20%, что можно расценить как признак неудовлетворительного состояния здоровья/плохого контроля имеющихся заболеваний.

Большое количество ХНИЗ ожидаемо ассоциировано с увеличением нагрузки на систему здравоохранения у лиц предпенсионного возраста. Показано, что вероятность гос-

and some risk factors (except smoking and alcohol consumption), which caused additional economic damage by increased load upon health care system. Hospitalizations and emergency calls are from the one hand – potentially preventable expenses of health care system upon condition of effective primary and secondary prevention at the primary health care level. With relation to demographic situation in the RF, which is characterized by growth of an aged population share, people of pre-retirement age take on additional significance as a reserve of retirement age increase and must be one of the target groups of influence in contemporary settings.

Non-increase in number of days of TD in the group of pre-retirement age people possibly due to the fact that individuals with severe health problems stop working at the retirement age achievement. On the contrary, people with good health state or those who have to work due to social-economic factors continue their work life.

Conclusion

We for the first time estimated health care resources utilization in the group of people of pre-retirement age at the population level and associations of health care utilization with social-economic factors, diseases and risk factors. These data may be used at modeling of economic efficacy of interventions aimed at improvement of health state in this age group.

питализаций и вызовов СМП ассоциировалась с наличием и количеством ХНИЗ и некоторых факторов риска (но не с курением и потреблением алкоголя), которые обуславливали дополнительный экономический ущерб в форме нагрузки на систему здравоохранения. Госпитализации и вызовы СМП, с одной стороны, признак неудовлетворительного здоровья, с другой стороны – потенциально предотвратимые расходы системы здравоохранения при эффективной первичной и вторичной профилактике и контроле на уровне первичного звена здравоохранения. В свете демографической ситуации в РФ, отличающейся ростом доли населения пожилого возраста и старше, лица предпенсионного возраста приобретают дополнительное значение в качестве резерва повышения пенсионного возраста, и в современных условиях должны быть одной из целевых групп воздействия.

Отсутствие роста дней ВН в группе лиц предпенсионного возраста, вероятно, обусловлено тем, что лица с серьезными проблемами со здоровьем по достижении пенсионного возраста прекращают работу, продолжают же трудовую деятельность те, кто по состоянию здоровья, а также в силу социально-экономических факторов может или должен работать.

Закключение

Впервые на популяционном уровне изучено использованием ресурсов системы здравоохранения в группе лиц предпенсионного возраста, а также ассоциации обращений за медицинской помощью с социально-экономическими факторами, заболеваниями и факторами риска. Эти данные могут быть использованы при моделировании экономической эффективности вмешательств, направленных на улучшение здоровья лиц этой возрастной группы.

References / Литература

1. Bartley M., Sacker A., Clarke P. Employment status, employment conditions, and limiting illness: prospective evidence from the British household panel survey 1991-2001. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2004;58(6):501-6.
2. Morris J.K., Cook D.G., Shaper A.G. Loss of employment and mortality. *BMJ*. 1994;308(6937):1135-9.
3. Macassa, G., HiswMls, A.S., Ahmadi N., et al. Employment status and health care utilization in a context of economic recession: Results of a population based survey in East Central Sweden. *Science Journal of Public Health*. 2014;2(6):610-6.
4. Field K.S., Briggs D.J. Socio-economic and locational determinants of accessibility and utilization of primary health-care. *Health & social care in the community*. 2001;9(5):294-308.
5. Dragun A., Russo A., Rumboldt M. Socioeconomic stress and drug consumption: unemployment as an adverse health factor in Croatia. *Croat Med J*. 2006;47(5):685-92.
6. Boccolini C.S., de Souza Junior P.R.B. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey 2013. *Int J Equity Health*. 2016;15(1):150.
7. Leggett L. E., Khadaroo R. G., Holroyd-Leduc J., et al. Measuring resource utilization: A systematic review of validated self-reported questionnaires. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10): e2759.
8. Boytsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., et al. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.В., Шляхто Е.В., и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;6:25-34].
9. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;14(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;14(4):4-14].
10. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;5:42-52. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и соавт. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая Медицина. 2014;5:42-52].
11. Protocol and practical guidance. National integrated program for the prevention of noncommunicable diseases. (CINDI). WHO European Bureau. Copenhagen: WHO; 1996.
12. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Profilakticheskaya Meditsina*. 2015;18(6):47-52. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Деев А.Д., и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая Медицина. 2015;18(6):47-52].
13. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11].

14. Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov V.M., et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). BMC Public Health. 2009; 9:293.
15. Saunders J.B., Aasland O.G. WHO Collaborative Project on Identification and Treatment of Persons With Harmful Alcohol Consumption: Report on Phase I - Development of a Screening Instrument. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Division of Mental Health; 1987.
16. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
17. Andryushenko A.V., Drobizhev M.Yu. Dobrovolsky A.V. Comparative evaluation of CES-D, BDI and HADS scales (d) in the diagnosis of depression in general medical practice. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii. 2003; 5: 11-7 (In Russ.) [Андрюшенко А.В., Дробижев М.Ю. Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал Неврологии и Психиатрии. 2003;5:11-7].
18. Shalnova S.A., Evstifeeva S.E., Deev A.D., et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Terapevticheskiy Arkhiv. 2014;86(12):53-60. (In Russ.) [Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический Архив. 2014;86(12):53-60].
19. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. Journal of Health and Social Behavior. 1983;24:385-396.
20. Pharr J. R., Moonie S., Bungum T. J. The impact of unemployment on mental and physical health, access to health care and health risk behaviors. ISRN Public Health. 2012;2012:1-7.
21. Kachan D., Fleming L.E., Christ S., et al. Health Status of Older US Workers and Nonworkers, National Health Interview Survey, 1997-2011. Prev Chronic Dis. 2015;24(12):E162.
22. Tokuda Y., Ohde S., Takahashi O., et al. Relationships between working status and health or healthcare utilization among Japanese elderly. Geriatrics & gerontology international. 2008;8(1):32-40.

About the Authors:

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Head of Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Asia E. Imaeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexandr D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Galina Yu. Muromtseva – PhD (in Biology), Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Anna V. Kapustina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Svetlana E. Evstifeeva – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Концевая Анна Васильевна – д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

Имаева Асия Эмверовна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

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

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

Капустина Анна Владимировна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

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

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Мария Вадимовна Лопухина³

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

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

³ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина
Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Цель. Изучить особенности суточного профиля артериального давления (АД) и поражения сердца у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от наличия ожирения и изучить антигипертензивные и органопротективные свойства фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у больных ГБ, имеющих ожирение или избыточную массу тела.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с нелеченой ГБ II стадии 1-2 степени (51,7% мужчин; возраст 53,6±0,8 лет). Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД и трансторакальную эхокардиографию с расчетом показателей жесткости миокарда. Больные ГБ с ожирением и избыточной массой тела были рандомизированы на группы приема фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл (n=25) или бисопролол/гидрохлоротиазид (n=30). Дозу препаратов титровали до достижения целевого АД. Период наблюдения составил 12 нед.

Результаты. У пациентов с ГБ и ожирением (n=28) по сравнению с больными ГБ без ожирения (n=32) были больше вариабельность систолического АД (САД) в ночное время (p<0,05) и величина утреннего подъема САД (p<0,01), конечно-систолический объем (p<0,05), ударный объем (p<0,01), передне-задний размер правого желудочка (p<0,001), объем правого предсердия (p<0,01), толщина межжелудочковой перегородки (p<0,01) и задней стенки (p<0,001) ЛЖ, значимо меньше глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (p<0,001), коэффициент диастолической эластичности ЛЖ и конечно-систолическая эластичность ЛЖ (p<0,05 для обоих).

В конце периода наблюдения в группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/гидрохлоротиазид отмечено большее снижение среднесуточного пульсового АД (-10,8 против -5,4 мм рт.ст., соответственно; p<0,05) и вариабельности САД в дневное время (-2,8±0,8 против -0,9±0,3 мм рт.ст., соответственно; p<0,05). Только в группе амлодипин/лизиноприл отмечено значимое снижение вариабельности САД (с 12,2±0,8 до 10,9±0,5 мм рт.ст.; p<0,05) и диастолического АД (с 9,3±0,5 до 8,4±0,4 мм рт.ст.; p<0,001) в ночные часы. В группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/гидрохлоротиазид в большей степени возросли одномерный стрейн левого предсердия (p<0,01), 2D-стрейн ЛЖ и в большей степени снизились конечно-диастолическая жесткость ЛЖ (-21,39±2,45 против -3,54±1,57 мм рт.ст./мл, соответственно; p<0,001), конечно-систолическая эластичность ЛЖ (-16,15±2,14 против -12,85±1,37 мм рт.ст./мл, соответственно; p<0,05) и индекс массы миокарда ЛЖ (-13,2±0,9 против -8,4±0,7 г/м², соответственно; p<0,01), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

Заключение. У нелеченых пациентов с ГБ II стадии 1-2 степени с ожирением в сравнении с больными без ожирения выше вариабельность АД в ночное время и величина утреннего подъема САД, больше размеры камер сердца и толщина стенок миокарда ЛЖ, выше ригидность миокарда ЛЖ.

У больных ГБ с ожирением или избыточной массой тела фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл по сравнению с комбинацией бисопролол/гидрохлоротиазид привела к более значимому снижению пульсового АД, вариабельности систолического и диастолического АД в ночное время, способствовала более выраженному улучшению упруго-эластических свойств миокарда левого предсердия и ЛЖ и уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, жесткость миокарда, speckle tracking, фиксированные комбинации, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):443-453. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453>

Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Maria V. Lopukhina³

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

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

³ E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnyi prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

Aim. To study the characteristics of the daily profile of blood pressure (BP) and heart damage in patients with essential hypertension (HT), depending on the presence of obesity as well as the antihypertensive and organoprotective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with obesity or overweight.

Material and methods. 60 patients with untreated HT, stage II, degree 1-2 (51.7% of men, aged 53.6±0.8 years) were examined. 24-hour BP mon-

itoring and transthoracic echocardiography with calculation of myocardial stiffness parameters were performed in all patients. Hypertensive patients with obesity and overweight were randomized into groups treated with fixed-dose combinations amlodipine/lisinopril (n=25) or bisoprolol/hydrochlorothiazide (n=30). Doses of drugs were titrated until the target BP was achieved. The follow-up was 12 weeks.

Results. Patients with HT and obesity (n=28) compared with hypertensive patients without obesity (n=32) had greater systolic BP (SBP) variability at night ($p<0.05$) and a morning surge in SBP ($p<0.01$), end systolic volume ($p<0.05$), systolic volume ($p<0.01$), right ventricle anterior-posterior dimension ($p<0.001$), right atrium volume ($p<0.01$), the thickness of the interventricular septum ($p<0.01$) and the posterior wall ($p<0.001$) of the left ventricle (LV), significantly lower LV global longitudinal systolic 2D-strain ($p<0.001$), coefficient of diastolic and end-systolic LV elastance ($p<0.05$ for both).

At the end of the follow-up period patients in the amlodipine/lisinopril group compared to patients in the bisoprolol/hydrochlorothiazide group had a greater decrease in the mean daily pulse BP (-10.8 vs -5.4 mm Hg, respectively; $p<0.05$) and variability of SBP in daytime (-2.8 ± 0.8 vs -0.9 ± 0.3 mm Hg, respectively; $p<0.05$). Only patients in the amlodipine/lisinopril group had a significant decrease in the variability of SBP (from 12.2 ± 0.8 to 10.9 ± 0.5 mm Hg; $p<0.05$) and diastolic BP (from 9.3 ± 0.5 to 8.4 ± 0.4 mm Hg; $p<0.001$) at night. Patients in the amlodipine/lisinopril group compared to patients in the bisoprolol/hydrochlorothiazide group had a greater increase in the left atrium strain ($p<0.01$), 2D-strain of LV and a greater decrease in the LV end diastolic stiffness (-21.39 ± 2.45 vs -3.54 ± 1.57 mm Hg/ml, respectively; $p<0.001$), the LV end systolic elastance (-16.15 ± 2.14 vs -12.85 ± 1.37 mm Hg/ml, respectively; $p<0.05$), and LV myocardial mass index (-13.2 ± 0.9 vs -8.4 ± 0.7 g/m², respectively; $p<0.01$), the thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the LV.

Conclusion. Untreated hypertensive obese patients in comparison with hypertensive patients without obesity have higher BP level variability during the night and early morning SBP surge, greater sizes of the heart chambers and LV myocardial wall thickness, higher LV myocardium stiffness.

In obese or overweight patients with HT, a fixed-dose combination of amlodipine/lisinopril, compared with the fixed-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide, resulted in a more significant decrease in pulse BP and variability of systolic and diastolic BP at night, contributed to a more pronounced improvement in the elastic properties of the left atrium and LV myocardium and decrease in LV hypertrophy.

Keywords: arterial hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, myocardial stiffness, speckle tracking, fixed-dose combinations, amlodipine, lisinopril.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):443-453. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453

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

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 10.08.2017

В последние годы существенно возросла распространенность ожирения [1] и, как следствие, ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно эпидемиологическим данным общее число людей с ожирением и избыточным весом в мире уже превысило 1 млрд человек, и продолжает расти. Ожирение и избыточный вес обуславливают повышение смертности, составляют значимую долю в расходах на медицинское обслуживание и представляют собой одну из главных медико-социальных проблем современного здравоохранения [2].

Ожирение и избыточный вес являются одними из важнейших факторов риска артериальной гипертензии (АГ), самостоятельно потенцируют развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая, в свою очередь, служит сильным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. Избыточное количество жировой ткани через различные патофизиологические механизмы способствует соединительно-тканной перестройке миокарда [4]. Сопутствующая инсулинорезистентность предрасполагает к избыточному синтезу ангиотензиногена в печени и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4]. Ожирение обуславливает и повышение объема циркулирующей крови и объемную перегрузку сердца.

Согласно Российским [5] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [3] пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии, в частности, фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Однако по-прежнему актуальна проблема дифференцированного выбора фиксированных комбинаций АГП в разных клинических ситуациях. В этой связи необходимы сравнительные исследования по изучению антигипертензивных и органопротективных свойств фиксированных комбинаций АГП. Исходя из вышеизложенного, целями настоящей работы явились:

пертензивной терапии, в частности, фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Однако по-прежнему актуальна проблема дифференцированного выбора фиксированных комбинаций АГП в разных клинических ситуациях. В этой связи необходимы сравнительные исследования по изучению антигипертензивных и органопротективных свойств фиксированных комбинаций АГП. Исходя из вышеизложенного, целями настоящей работы явились:

1 – изучение особенностей суточного профиля артериального давления (АД) и поражения сердца как органа-мишени при АГ у нелеченных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1-2 степени без сопутствующих ССЗ в зависимости от наличия или отсутствия у них ожирения; 2 – изучение антигипертензивных и органопротективных свойств двух фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с ГБ, имеющих ожирение или избыточную массу тела.

Материал и методы

На базе ГКБ им. Е.О. Мухина было обследовано 60 пациентов с ГБ II стадии 1-2 степени в возрасте 45-65 лет, не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию. Критерии включения в исследование: ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной

терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: вторичные АГ, ожирение III степени; возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация; уровень АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.; клинически значимые заболевания сердца (в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (со скоростью клубочковой фильтрации $\text{CKD-EPI} < 30$ мл/мин/1,73 м²), органов дыхания (в т.ч. бронхообструктивные); подагра; психические заболевания; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия; клинически значимые эндокринные заболевания (в т.ч. сахарный диабет), иммунологические, неврологические заболевания (в т.ч. инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургические вмешательства в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); повышенная чувствительность к компонентам исследуемых препаратов; применение лекарственных средств, которые могут повлиять на результаты исследования в течение от 12 нед до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

При первом визите всем пациентам проводили клинический осмотр, суточное мониторирование АД (СМАД) (монитор «Союз»-«ДМС», МДП-НС-02с, Россия) согласно рекомендациям [6]; трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension, GE) с оценкой глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (ЛЖ) по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (Speckle Tracking). Количественная оценка структуры, функций камер сердца и деформации миокарда выполнялась согласно рекомендациям [7,8]. Для количественной характеристики упруго-эластических свойств миокарда левого предсердия (ЛП) рассчитывали его индекс жесткости (ИЖ ЛП), индекс растяжимости (ИР ЛП) и одномерный стрейн ЛП (ОС ЛП). В качестве показателей ригидности миокарда ЛЖ использовали коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (КДЭ ЛЖ), конечно-систолическую эластичность ЛЖ (КСЭ ЛЖ), конечно-диастолическую жесткость ЛЖ (КДЖ ЛЖ) и глобальный продольный пиковый систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ). Исходная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Table 1. Baseline characteristics of hypertensive patients included in the study (n=60)

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных пациентов с ГБ (n=60)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	31 (51,7)
Возраст, лет	53,6 \pm 0,8
Средняя длительность АГ, лет	7,8 \pm 1,6
Курение в настоящее время, n (%)	22 (36,7)
ИМТ, кг/м ²	31,0 \pm 0,5
Нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²), n (%)	5 (8,3)
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)	23 (38,3)
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)	23 (38,3)
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)	9 (15,0)
Окружность талии у мужчин, см	109,4 \pm 1,5
Окружность талии у женщин, см	101,9 \pm 2,5
Мужчины с окружностью талии ≥ 102 см, n (%)	19 (61,3)
Женщины с окружностью талии ≥ 88 см, n (%)	25 (86,2)
Степень АГ 1 / 2, n (%)	33 (55,0) / 27 (45,0)
Офисное САД, мм рт.ст.	153,2 \pm 1,8
Офисное ДАД, мм рт.ст.	96,3 \pm 0,8
ЧСС, уд. в мин	72,7 \pm 1,1

Данные представлены в виде М \pm м, если не указано иное
 АГ - артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений

Table 2. Baseline characteristics of patients studied groups

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	1-й группа (n=25)	2-й группа (n=30)
Мужчины, n (%)	16 (64,0)	15 (50,0)
Возраст, лет	52,7 \pm 1,3	54,6 \pm 1,0
Длительность АГ, лет	6,6 \pm 1,7	9,8 \pm 2,3
Курение в настоящее время, n (%)	9 (36,0)	10 (33,3)
ИМТ, кг/м ²	31,0 \pm 0,7	32,2 \pm 0,7
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)	11 (44,0)	12 (40,0)
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)	12 (48,0)	11 (36,7)
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)	2 (8,0)	7 (23,3)
Окружность талии у мужчин, см	111,9 \pm 1,9	106,7 \pm 2,1
Окружность талии у женщин, см	99,9 \pm 2,8	108,1 \pm 3,3
Степень АГ 1/2, n (%)	12 (48,0) / 13 (52,0)	17 (56,7) / 13 (43,3)

Данные представлены в виде М \pm м, если не указано иное
 АГ - артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела

На втором этапе исследования больные с ожирением и избыточной массой тела были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (n=25) получали фиксированную комбинацию амлодипин/лизиноприл (препарат Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия) в стартовой дозе 5/10 мг, пациенты второй группы

Table 3. Results of echocardiography in the studied patients

Таблица 3. Результаты эхокардиографии у обследованных лиц

Параметр	Пациенты с ГБ без ожирения (n=28)	Пациенты с ГБ с ожирением (n=32)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,0±0,10	5,2±0,07*
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	111,5±5,64	133,9±5,41**
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	36,1±2,52	42,1±1,87*
Ударный объем, мл	75,4±3,48	91,8±4,06**
Передне-задний размер правого желудочка, см	2,8±0,05	3,0±0,02***
Объем правого предсердия, мл	45,3±2,76	54,1±1,64**
Толщина МЖП, см	1,29±0,03	1,42±0,03**
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,08±0,01	1,18±0,02***
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	121,4±3,21	132,2±4,36
Продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ по технологии Speckle Tracking, %	-18,8±0,3	-15,6±0,6***
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ, $\times 10^{-2}$	11,63±1,25	8,22±0,65*
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,27±0,26	3,55±0,15*

Данные представлены в виде М±m
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в группе пациентов с ГБ без ожирения
 ГБ – гипертоническая болезнь, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка

Table 4. Changes in office blood pressure and heart rate in the study groups

Таблица 4. Изменение офисного АД и ЧСС в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)		2 группа (n=30)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
САД, мм рт.ст.	155,0±3,0	129,8±1,3***	150,6±2,7	134,0±0,5***
ДАД, мм рт.ст.	97,2±1,3	82,8±0,6***	95,8±1,1	84,6±0,4**
ПД, мм рт.ст.	57,8±2,3	47,0±1,0***	54,8±2,1	49,4±0,4*
ЧСС, уд. в мин	73,6±1,8	73,6±1,7	74,5±1,7	66,2±0,8***

Данные представлены в виде М±m
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе

(n=30) – фиксированную комбинацию бисопролол/гидрохлоротиазид (препарат Лодоз, Мерк Сантэ с.а.с., Франция) в стартовой дозе 2,5/6,25 мг. Между группами отсутствовали значимые различия по полу, возрасту, статусу курения, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 2). Дозу препаратов титровали через каждые 14 дней до достижения целевого АД<140/90 мм рт.ст. [3, 5] и последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД и трансторакальную эхокардиографию с расчетом показателей жесткости миокарда ЛП и ЛЖ.

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 20. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для не нормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Показатели приведены в виде средних величин (М) с соответствующими им стандартными

ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при p<0,05.

Результаты

Первый этап исследования. Все обследованные пациенты с ГБ в соответствии со значением ИМТ были разделены на группу больных с ожирением (n=28) и без такового (n=32). Значимых различий по среднесуточным, среднедневным, средненочным показателям САД, ДАД и пульсового артериального давления (ПД) между подгруппами не выявлено. В обеих группах преобладал тип суточного профиля АД non-dipper: у 68,8% пациентов с ГБ с ожирением и у 53,6% пациентов с ГБ без ожирения. В группе пациентов с ГБ с ожирением dipper-тип суточного профиля АД имел место у 12,5% больных, over-dipper и night-peaker тип – у 9,4% человек каждый. В группе пациентов с ГБ без ожирения dipper-тип отмечен у 32,1% обследованных, over-dipper – у 10,7%, night-peaker – у 3,6% лиц. В группе пациентов с ГБ с ожирением вариабельность САД в ночное время была значимо выше, чем в подгруппе без ожирения (13,1±0,6 и 11,0±0,6 мм рт.ст., соответственно; p<0,05). Значимых различий в пока-

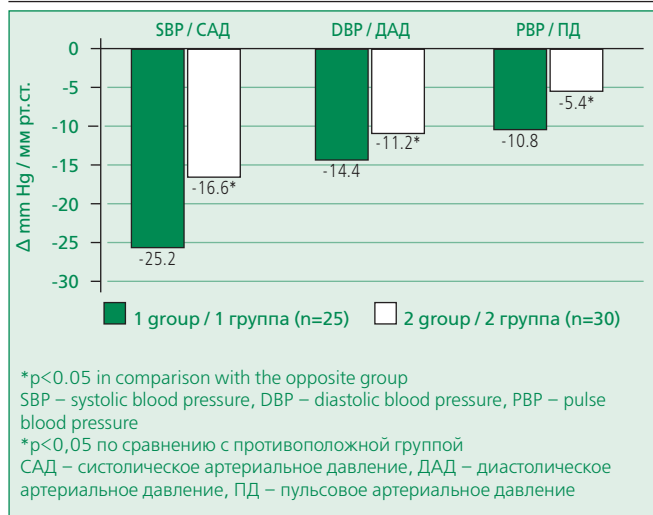


Figure 1. Change in office BP after 12 weeks in the study groups

Рисунок 1. Динамика показателей офисного АД через 12 нед в исследуемых группах

зателях вариабельности САД в дневное и ДАД в дневное и ночное время между группами отмечено не было. По сравнению с пациентами с ГБ без ожирения в группе пациентов с ГБ с ожирением была значимо выше величина утреннего подъема САД ($42,8 \pm 1,8$ и $55,5 \pm 2,9$ мм рт.ст., соответственно; $p < 0,01$). Значимых различий в величине утреннего подъема ДАД и скорости утреннего подъема САД и ДАД между подгруппами не выявлено.

Эхокардиографические параметры и показатели жесткости миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ с ожирением и без ожирения представлены в табл. 3. В группе пациентов с ГБ и ожирением были значимо больше размеры камер сердца и толщина стенок миокарда ЛЖ, а также меньше ГПС ЛЖ (по абсолютной величине), КДЭ, КСЭ (табл. 3).

Количество пациентов с ГПС ЛЖ ниже (по абсолютной величине) нормативного значения – 19,7%, было значимо ($p < 0,05$) больше в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением, по сравнению с пациентами с ГБ без ожирения (96,9% и 75,0% больных в каждой подгруппе, соответственно). Значимых различий в показателях ОС ЛП, ИЖ и ИР ЛП, а также КДЖ ЛЖ между подгруппами выявлено не было.

Второй этап исследования. Все 55 пациентов (100%) достигли целевых показателей офисного АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) в конце периода наблюдения. В 1-й группе 8 (32,0%) пациентов достигли целевого АД на дозе амлодипина/лизиноприла 5/10 мг, 8 (32,0%) – на дозе 5/20 мг и 9 (36,0%) – на дозе 10/20 мг. Во 2-й группе 13 (43,3%) пациентов достигли целевого АД на дозе бисопролола/гидрохлоротиазида 2,5/6,25 мг, 11 (36,7%) – на дозе 5/6,25 мг, 6 (20,0%) – на дозе 10/6,25 мг. Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в табл. 4 и на рис. 1.

Динамика среднесуточного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне терапии представлены в табл. 5 и на рис. 2. В обеих группах произошло значимое снижение среднесуточного САД, ДАД, ПД, а также средненочного САД и ДАД (табл. 5). Кроме того, в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, выявлено значимое снижение цифр средненочного ПД. В 1-й группе отмечено значимое большее снижение среднесуточного и средненочного ПД по сравнению со 2-й группой (рис. 2). За время исследования в 1-й группе целевых значений средненочного САД достигло значимо большее число пациентов, чем во 2-й группе (84% и 43,3%, соответственно; $p < 0,01$).

За время исследования в обеих группах значимо снизилась вариабельность САД в дневное время, однако в 1-й группе – в большей степени (табл. 6). Значимое

Table 5. Change in the parameters of daily monitoring of blood pressure in the study groups

Таблица 5. Динамика параметров суточного мониторингирования АД в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)		2 группа (n=30)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	148,5±2,4	127,3±0,9***	150,6±2,6	131,9±1,4***
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	92,7±1,4	77,5±0,7***	92,9±1,5	77,3±0,9***
Среднесуточное ПД, мм рт.ст.	56,4±2,0	49,8±1,1***	56,9±1,6	54,7±1,0**
Среднедневное САД, мм рт.ст.	153,7±2,6	134,4±0,8***	155,0±2,5	137,9±1,3***
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	96,7±1,5	84,5±0,6***	96,5±1,5	85,3±0,6***
Среднедневное ПД, мм рт.ст.	57,0±1,8	49,9±0,8***	58,6±1,6	52,6±1,0***
Средненочное САД, мм рт.ст.	138,6±2,8	119,1±1,3***	143,9±3,0	125,7±1,6***
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	84,6±2,0	69,7±1,1***	86,5±1,9	69,1±1,3***
Средненочное ПД, мм рт.ст.	53,6±1,9	49,5±1,5***	57,5±2,0	56,5±1,0

Данные представлены в виде $M \pm m$
** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением в той же группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление

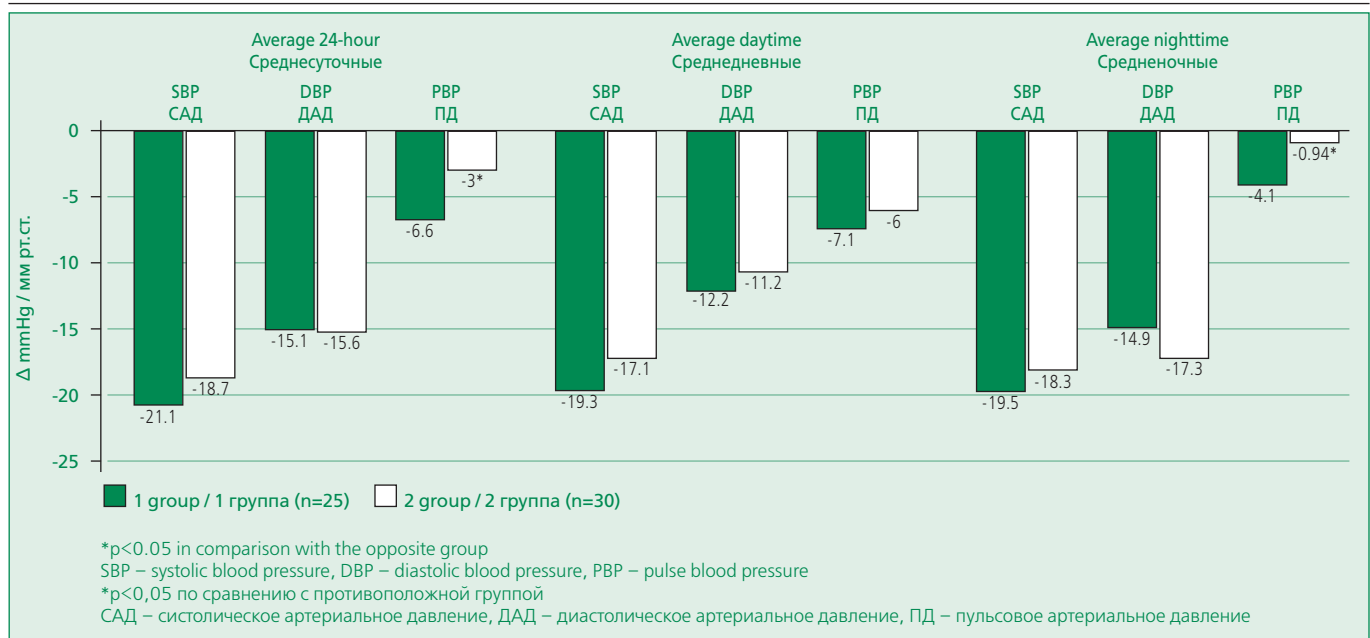


Figure 2. Change in the parameters of daily monitoring of blood pressure in the study groups
Рисунок 2. Динамика параметров суточного мониторирования АД в исследуемых группах

снижение variability САД и ДАД в ночные часы отмечено только в 1-й группе

В обеих группах отмечено значимое снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД. В конце периода наблюдения величина утреннего подъема САД в 1-й группе снизилась на $-8,7 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), во 2-й группе – на $-6,8 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Значимых различий между группами в изменении параметров утренней динамики АД на фоне терапии изучаемыми ФК не отмечено.

За время исследования в обеих группах значимо снижались толщина стенок и иММЛЖ, возросли ИР ЛП и ОС ЛП, причем последний показатель в 1-й группе – в большей степени (табл. 7). Только в 1-й группе отмечено значимое снижение ИЖ ЛП. В обеих группах значимо улучшились параметры жесткости миокарда ЛЖ, причем, в 1-й группе – в большей степени.

Отмечена хорошая переносимость лечения в обеих группах. Эпизодический кашель в 1-й группе наблюдался в 4% случаев. Также в обеих группах эпизо-

дически фиксировались слабость, головокружение, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими и не требовали коррекции терапии. Отеков лодыжек и стоп, брадикардии и других побочных эффектов не зарегистрировано.

Обсуждение

При сравнительном анализе подгрупп пациентов с ГБ с ожирением и без такового нами выявлен ряд значимых различий, в том числе, большая variability САД в ночное время у больных с ожирением. Важно подчеркнуть прогностическую значимость данного показателя: у пациентов с АГ повышенная variability АД является новым фактором риска коронарных и цереброваскулярных осложнений, в том числе – фатальных [9]. Патогенетическая связь между ожирением и увеличением variability АД до конца не ясна, предполагается, что здесь играет роль дисфункция вегетативной нервной системы, особенно в ночное время [10].

Table 6. Changes in the variability of SBP and DBP in the study groups
Таблица 6. Динамика variability САД и ДАД в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)			2 группа (n=30)		
	Исходно	Через 12 нед	Δ	Исходно	Через 12 нед	Δ
Вариability САД (день), мм рт.ст.	15,5±1,0	12,7±0,6**	-2,8±0,8	15,2±0,6	14,5±0,5**	-0,9±0,3†
Вариability САД (ночь), мм рт.ст.	12,2±0,8	10,9±0,5*	-1,3±0,5	12,5±0,4	12,3±0,4	-0,1±0,3†
Вариability ДАД (день), мм рт.ст.	11,0±0,7	10,4±0,5	-0,6±0,4	11,9±0,5	11,9±0,6	0,1±0,4
Вариability ДАД (ночь), мм рт.ст.	9,3±0,5	8,4±0,4***	-0,9±0,4	10,1±0,4	10,3±0,4	0,1±0,3†††

Данные представлены в виде M±m
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе, †p<0,05, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 7. Change in echocardiographic parameters in the study groups

Таблица 7. Динамика эхокардиографических параметров в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)			2 группа (n=30)		
	Исходно	Через 12 нед	Δ%	Исходно	Через 12 нед	Δ%
ТМЖП, см	1,37±0,04	1,22±0,03***	-10,2±0,7	1,37±0,03	1,27±0,03***	-8,4±0,7††
ТЗС ЛЖ, см	1,15±0,02	1,04±0,01***	-9,3±1,1	1,14±0,02	1,10±0,01**	-9,1±0,9††
иММЛЖ, г/м ²	132,7±5,1	114,5±3,6***	-13,2±0,9	127,0±3,7	117,7±3,6***	-8,4±0,7††
Одномерный стрейн ЛП, %	44,9±2,9	58,0±2,9***	36,0±7,2	47,9±1,7	52,5±1,8***	10,1±1,8††
ИЖ ЛП	0,21±0,02	0,15±0,01***	-26,96±5,26	0,18±0,01	0,18±0,01	0,06±2,27†††
ИР ЛП	1,47±0,09	1,66±0,08*	17,5±4,2	1,24±0,09	1,37±0,09*	67,0±49,3
ГПС ЛЖ, %	-16,8±0,7	-18,1±0,4*	10,7±3,9	-17,1±0,5	-17,4±0,5*	2,7±0,9†
КДЭ ЛЖ, x10 ⁻²	9,25±1,13	10,45±1,20	26,67±11,08	10,37±0,99	8,81±0,92**	-13,66±4,13††
КСЭ ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,74±0,26	3,13±0,23***	-16,15±2,14	3,76±0,18	3,37±0,17***	-12,85±1,37†
КДЖ ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,15±0,01	0,11±0,01***	-21,39±2,45	0,15±0,01	0,14±0,01**	-3,54±1,57†††

Данные представлены в виде M±m
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе, †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ЛЖ – левый желудочек, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие,
 ИР – индекс растяжимости, ИЖ – индекс жесткости, ГПС ЛЖ – глобальный продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка по технологии Speckle Tracking,
 КДЭ – коэффициент диастолической эластичности, КСЭ – конечно-систолическая эластичность, КДЖ – конечно-диастолическая жесткость

Также в нашем исследовании обнаружена значимо большая величина утреннего подъема САД в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением в сравнении с больными ГБ без ожирения. Подчеркивая клиническую значимость утренней динамики АД, и, особенно, утреннего подъема САД следует отметить, что с увеличением этого показателя связывают рост риска возникновения в утренние часы инфаркта миокарда, внезапной смерти и инсульта [11]. Как предполагается [12], избыточный утренний подъем АД при ожирении, по крайней мере, отчасти, опосредуется инсулинорезистентностью, которая ведет к росту активности симпатической нервной системы, РААС, вызывает дисфункцию эндотелия.

При сравнительном анализе у пациентов с ГБ с ожирением, в отличие от подгруппы пациентов с ГБ без ожирения, мы получили значимо большие значения ряда рутинных эхокардиографических показателей: конечно-диастолического размера ЛЖ, конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, ударного объема ЛЖ, передне-заднего размера правого желудочка и объема правого предсердия. Нами также были выявлены значимо большие значения толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ и тенденцию к увеличению иММЛЖ в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением, в отличие от больных ГБ без ожирения. Множество патофизиологических механизмов опосредуют развитие ГЛЖ на фоне ожирения. Их условно подразделяют на гемодинамические и не гемодинамические, последние в свою очередь включают в себя метаболические и прямые/иные факторы [4].

В настоящей работе в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением были также выявлены значимо меньшие в сравнении с пациентами с ГБ без ожирения значения ГПС ЛЖ, КДЭ ЛЖ и КСЭ ЛЖ, что свидетельствует о повышении его жесткости. Подобная закономерность описана в некоторых исследованиях. Так, Manger N. с соавт. [13] проводили сравнительный анализ функциональных параметров работы сердца у подростков с наличием и отсутствием ожирения, и выявили достоверное снижение ГПС и циркулярного стрейна в группе пациентов с ожирением. Crendal E. с соавт. [14] показали, что у лиц с метаболическим синдромом центральное ожирение служит достоверным предиктором снижения ГПС ЛЖ. Большую жесткость миокарда ЛЖ в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения в нашем исследовании можно объяснить различными механизмами. С одной стороны, в миокарде может происходить накопление токсических продуктов обмена жирных кислот на фоне смещения метаболизма последних в сторону неокислительного пути [4]. Имеются сведения о том, что ЭЖТ потенцирует ГЛЖ, периваскулярный и миокардиальный фиброз [4]. В дополнение к этому инсулинорезистентность, которая нередко сопутствует ожирению, как отмечалось выше, может запускать избыточный синтез ангиотензиногена в печени, активировать РААС, что в свою очередь ведет к фиброобразованию и ремоделированию сердца. Согласно данным недавних экспериментальных исследований [15] еще одним механизмом соединительно-тканной перестройки миокарда при ожирении является галектин-3-опосредованный. Галектин-3 представляет собой белок из группы β-галактозид-связывающих лектинов, образующихся главным об-

разом в макрофагах жировой ткани. Одним из его основных эффектов является стимулирование фиброза миокарда. Установлено, что у людей при ожирении имеется повышенная концентрация данного белка в крови [15].

В настоящей работе при сравнении параметров ригидности миокарда ЛП в подгруппах пациентов с ГБ с ожирением и пациентов с ГБ без ожирения значимых различий обнаружено не было. Мы предполагаем, что это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, ремоделирование ЛП у пациентов в нашем наблюдении было не столь выраженным, и объемные характеристики ЛП оставались в пределах нормативных значений. Во-вторых, могут играть роль различия в методиках, с помощью которых возможно анализировать деформацию ЛП. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

На втором этапе настоящей работы было показано, что фиксированные комбинации амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид обладают высокой антигипертензивной эффективностью. Все пациенты достигли целевых значений офисного АД. Нами также выявлено, что в группе амлодипин/лизиноприл, в отличие от группы бисопролол/гидрохлоротиазид, в значимо большей степени произошло снижение офисного, среднесуточного и средненочного АД. Важно отметить, что АД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем АД независимо от уровня среднего АД [16]. Взаимосвязь между уровнем АД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности была оценена, в частности, в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40-69 лет, проведенном во Франции [17]. Показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким АД у мужчин и у женщин с АГ (независимо от исходной величины АД).

По данным нашего исследования обе изучаемые фиксированные комбинации хорошо снижали как среднесуточное, так и среднедневное и средненочное САД и ДАД, и позволяли достичь целевых значений АД у значительной части пациентов. Однако фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл, в сравнении с бисопролол/гидрохлоротиазид, приводила к нормализации средненочного САД у значимо большего числа пациентов. В связи с этим заслуживает внимания субанализ ASCOT ABP (ambulatory blood pressure) substudy [18], в котором сравнивали данные СМАД у 1905 пациентов из тех, кто был включен в исследование ASCOT (средний период наблюдения составил 5,5 лет).

Важным результатом данного субанализа явился тот факт, что комбинация амлодипин/иАПФ значительно превосходила комбинацию сравнения (атенолол/диуретик) в снижении уровня средненочного САД (на 2,2 мм рт.ст.). Также в ASCOT ABP substudy было подтверждено прогностическое значение уровня ночного (но не дневного) САД как дополнительного (помимо уровня САД согласно «рутинному» измерению) прогностически неблагоприятного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда и инсульта).

Кроме того, в основном исследовании ASCOT было показано, что лучшие уровни выживаемости среди пациентов, получавших комбинацию амлодипин/иАПФ, связаны с более эффективным контролем ночного АД при применении данной комбинации. Те же закономерности выявлены для риска развития инфарктов миокарда [18].

В настоящем исследовании установлено, что, хотя обе изучаемые фиксированные комбинации значительно снижали вариабельность САД в дневные часы, комбинация амлодипин/лизиноприл (Экватор) лучше влияла на параметры вариабельности САД в дневное время, и только она снижала вариабельность САД и ДАД в ночные часы. Здесь следует отметить, что вариабельность среднедневного и средненочного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития коронарных и цереброваскулярных событий [9]. В исследовании Ерш И.Р. с соавт. [19] через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл также было отмечено значимое снижение вариабельности АД по данным СМАД, которые в дальнейшем стали еще более выраженными. Обе изучаемые нами фиксированные комбинации эффективно влияли на утреннюю динамику АД – уменьшали величину утреннего подъема САД. Важно отметить [11], что общепризнанным фактом является наличие взаимосвязи между утренней динамикой АД и риском возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Результаты настоящего наблюдения соотносятся с цитируемым выше исследованием И.Р. Ерш с соавт. [19], в котором по прошествии 12 мес от начала лечения фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл отмечено значимое снижение величины и скорости утреннего подъема АД.

С учетом всех вышеперечисленных фактов применение фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл может способствовать большему снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ.

Проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ является ГЛЖ, которая также служит значимым и независимым фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, ХСН [3]. В нашем исследовании обе фиксированные ком-

бинации значительно уменьшили выраженность ГЛЖ (причем, амлодипин/лизиноприл в большей степени), снижая величину ИММЛЖ и толщину стенок ЛЖ, несмотря на то, что период наблюдения был относительно небольшим. Морозов С.Н. с соавт. [20] также уже через 90 дней применения фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл зарегистрировали значимое уменьшение признаков ГЛЖ. По данным Кахрамановой С.М. с соавт. [21] терапия указанной фиксированной комбинации на протяжении 12 нед приводила к снижению ИММЛЖ в среднем с 181,5 г/м² до 160,1 г/м².

Существует множество патофизиологических путей, благодаря которым компоненты данных фиксированных комбинаций могут влиять на регресс ГЛЖ. Так, иАПФ способны блокировать синтез циркулирующего и/или локально синтезируемого ангиотензина, что предупреждает его негативное влияние на миокард, тормозит пролиферацию фибробластов [22]. На фоне угнетения образования ангиотензина II снижается синтез коллагена, повышается активность металлопротеиназ, а также устраняется трофическое воздействие ангиотензина II. Все это способствует обратному развитию гипертрофии кардиомиоцитов [22]. Кроме того, иАПФ подавляют пролиферативный потенциал миокарда за счет угнетения пролиферативной активности мелких Ki67-позитивных клеток-предшественников кардиомиоцитов [23]. Антагонисты кальция, и, в частности, амлодипин, также сопоставимы с иАПФ по эффективности влияния на регресс ГЛЖ [24]. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения антагонистами кальция может быть обусловлено снижением на фоне их приема концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [24].

В мета-анализах [3] был показан более слабый эффект влияния β-адреноблокаторов на регресс ГЛЖ по сравнению с иАПФ, антагонистами кальция и диуретиками. Возможный механизм недостаточной эффективности β-адреноблокаторов в плане воздействия на ГЛЖ, скорее всего, связан с их малым влиянием на жесткость сосудов и центральное аортальное давление в сравнении с препаратами других классов [3].

Бета-адреноблокаторы могут замедлять развитие ГЛЖ путем прямого снижения активности симпатической нервной системы и нагрузки на сердечную мышцу [25]. Что касается влияния диуретиков на регресс ГЛЖ, то этот эффект преимущественно объясняется гипотензивным действием данных препаратов, ведущим к уменьшению толщины миокарда за счет снижения гемодинамической нагрузки на сердце [26]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящей работе фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл, по сравнению с комбинацией бисопролол/гидрохлоротиазид, в большей степени снижала ТМПЖ, ТЗС ЛЖ и ИММЛЖ.

Это соотносится с результатами субанализа исследования ASCOT, упоминавшегося выше, в котором показано, что терапия АГ антагонистом кальция амлодипином с иАПФ в большей степени приводит к регрессу ЭКГ-признаков ГЛЖ по сравнению со схемой лечения, основанной на β-адреноблокаторе (атенолол и диуретик) [27].

Результаты настоящего исследования указывают на улучшение упруго-эластических свойств миокарда как ЛЖ, так и ЛП в обеих группах, но в большей степени – в группе фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл. При лечении данными фиксированными комбинациями, помимо гипотензивного эффекта, мы предполагаем наличие еще и иных механизмов, благодаря которым снижается жесткость миокарда. Так, Brilla C.G. с соавт. [22] сравнивали влияние лизиноприла и гидрохлоротиазида на регресс фиброза в миокарде ЛЖ у пациентов с ГБ на фоне 6-ти месячного периода терапии данными препаратами. Анализ степени фиброза производился с помощью эндомиокардиальной биопсии и оценки общего объема фракции коллагеновых волокон, а также концентрации гидроксипролина в миокарде. Через 6 мес лечения в группе лизиноприла отмечено достоверное уменьшение фиброза миокарда, что не наблюдалось у пациентов, получавших гидрохлоротиазид. Diez J. с соавт. [28] оценивали влияние 6-ти месячной терапии лизиноприлом у 50 нелеченных пациентов с ГБ на концентрацию в сыворотке крови предшественников коллагена III и I типов – N-концевого пептида проколлагена III типа и C-концевого пептида проколлагена I типа, являющихся маркерами тканевого синтеза коллагена. Как известно, гипертоническое ремоделирование сердца характеризуется накоплением в нем именно коллагена III и I типа [28]. Было показано, что у пациентов с ГБ терапия лизиноприлом снижала гиперпродукцию коллагена I и III типа. Имеются сведения о положительном влиянии антагонистов кальция на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. Так, Xing S.-S. с соавт. [29] на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установили, что повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде ассоциирована с развитием периваскулярного фиброза, и дигидропиридиновый антагонист кальция способен снижать концентрацию интерлейкин-18 в ткани сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза сердечной мышцы. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 индуцирует процессы образования соединительной ткани в миокарде, связан с активацией фибробластов и запуском синтеза ими экстрацеллюлярного матрикса [30]. Дигидропиридиновые антагонисты кальция могут ингибировать ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κB, участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в миокард [30]. Этим, вероятно, можно объ-

яснить уменьшение образования внеклеточного соединительнотканного матрикса в сердечной мышце под влиянием антагонистов кальция, и как следствие, снижение жесткости миокарда.

Согласно данным исследований β -адреноблокаторы также способны уменьшать жесткость миокарда, влияя на метаболизм коллагена [30]. Этим, вероятно, можно объяснить некоторый положительный эффект фиксированной комбинации бисопролол/гидрохлоротиазид на упруго-эластические свойства сердечной мышцы в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе установлено, что у нелеченных пациентов с ГБ II стадии 1-2 степени в возрасте 45-65 лет с ожирением, в сравнении с аналогичной категорией больных ГБ без ожирения, достоверно выше вариабельность САД в ночное время и величина утреннего подъема САД, больше размеры ка-

мер сердца и толщина стенок миокарда ЛЖ, а также выше ригидность миокарда ЛЖ. Нами выявлено, что у указанной категории больных ГБ с ожирением или избыточной массой тела фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл, в отличие от комбинации бисопролол/гидрохлоротиазид, приводила к значимому снижению ПД и вариабельности САД и ДАД в ночное время, в большей степени снижала среднесуточное ПД, вариабельность САД в дневные часы, выраженность ГЛЖ, а также способствовала более выраженному улучшению упруго-эластических свойств миокарда ЛП и ЛЖ.

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

Disclosures. Help to publish of the article provided Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2017;89(1):5-13. (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;89(1):5-13].
- Samorodskaja I.V., Bolotova E.Y., Boytsov S.A. Paradox of obesity and cardiovascular mortality. *Kardiologiya* 2015;55(9):31-6. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология*. 2015;55(9):31-6].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
- Bradley T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(1):3.
- Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye Gipertenzii*. 2010;3:5-26. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные Гипертензии*. 2010;3:5-26].
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31:1731-68.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205.
- Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American journal of hypertension* 2007;20(2):154-61.
- An H.J., Kim W., Kang C., et al., Other Korean Ambulatory Blood Pressure Registry Investigators. Obesity increases blood pressure variability during the night. *J Korean Soc Hypertens*. 2014;20(1):1-7.
- Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F., et al. The morning rise in blood pressure: clinical implications and opportunities of candesartan in their correction. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;3:76-80. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф., и др. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение и возможности кандесартана в их коррекции. *Кардиологический Вестник*. 2015;3:76-80].
- Total E., Sayin B., Ertugrul D.T., et al. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6(1):71-7.
- Mangner N., Scheuermann K., Winzer E., et al. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(12):1198-205.
- Crendal E., Walther G., Vinet A., et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity*. 2013;21(12):E679-86.
- Gonhalves N., Silva A.F., Rodrigues P.G., et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric Western-type diet in "subclinical" obesity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(6):H655-66.
- Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension*. 1999;34:375-80.
- Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. *Hypertension* 1997;30(6):1410-5.
- Dolan E., Stanton A.M., Thom S., et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients - an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2009;27(4):876-85.
- Ersh I.R., Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e*. 2014;2(8):74-86. (In Russ.) [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье*. 2014;2(8):74-86].
- Morozov S.N., Donskaja A.A., Morozova E.A. The effectiveness of the equator treatment of patients with arterial hypertension (evidence from Yakutsk). *Yakutskij Medicinskij Zhurnal*. 2008;4(24):9-12. (In Russ.) [Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска). *Якутский Медицинский Журнал*. 2008;4(24):9-12].
- Kakhramanova S.M., Bahshaliev A.B. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of the Equator in patients with essential hypertension. "Russian National Congress of Cardiologists. Improving the quality and availability of cardiac care (Congress materials)". *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2008;7(6) Suppl. 1:173. (In Russ.) [Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертензией. «Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи (материалы конгресса)». *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(6) Приложение 1:173].
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Yu.N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(2):98-108].
- Chudinovskikh Ju.A., Ereemeeva M.V., Suhacheva T.V., et al. The new data on the mechanisms of the effect of pharmacological treatment on myocardial hypertrophy in patients with obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya*. 2013;1:12-8. (In Russ.) [Чудиновских Ю.А., Еремеева М.В., Сухачева Т.В., и др. Новые данные о механизмах влияния фармакологического лечения на гипертрофию миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая Физиология Кровообращения*. 2013;1:12-8].
- Krikunov P.V., Vasjuk Ju.A., Kopeleva M.V., Krikunova O.V. Left ventricle hypertrophy as a target for therapeutic intervention. Diagnostic and treatment aspects. *Serdce*. 2008;6(7):324-34. (In Russ.) [Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунова О.В. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства. Особенности диагностики и лечения. *Сердце*. 2008;6(7):324-34].
- Xiang S., Zhang N., Yang Z., et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(4):2027-38.
- Kai H., Kaneyuki M., Shihara M., et al., for the MAPPY Study Investigators. Reduction in morning blood pressure is a key factor for ameliorating urinary albumin excretion in patients with morning hypertension irrespective of treatment regimen. *Circulation Journal*. 2013;77(6):1551-7.

27. Barron A.J., Hughes A.D., Sharp A., et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension*. 2014;63(2):252-8.
28. Diez J., Laviades C., Mayor G., et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995;91:1450-6.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey I. Kochetkov – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Maria V. Lopukhina – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostics, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

29. Xing S.S., Tan H.W., Bi X.P., et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med*. 2008;14(7-8):395-402.
30. Fukui M., Goda A., Komamura K., et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart and Vessels*. 2016;31(2):173-82.

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кочетков Алексей Иванович – ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Лопухина Мария Вадимовна – к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина

Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией

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

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

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

Цель. Оценить антигипертензивный и гиполипидемический эффект группы лекарственных средств, включающей периндоприл, розувастатин и комбинированный препарат периндоприла и индапамида у пациентов в условиях амбулаторной практики с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией.

Материал и методы. Был проведен анализ данных пациентов, получавших лечение периндоприлом, индапамидом и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования (SYNERGY). Пациенты имели диагноз артериальной гипертензии и дислипидемии, установленный в условиях обычной клинической практики. Терапия назначалась пациентам в нескольких различных режимах дозирования. Из медицинских карт пациентов были взяты данные анамнеза, физического статуса, измерений артериального давления, показателей липидограммы. Проводилась также оценка безопасности. Длительность наблюдения составила 8 нед.

Результаты. Всего в анализ были включены 1383 пациента, 53,5% (740) из них женщин и 46,5% (643) – мужчин. Средний возраст составил 55,8 лет. 914 пациентов (66,1%) ранее получали антигипертензивную терапию, и 439 (31,7%) ранее получали липидоснижающую терапию.

В конце исследования отмечено значимое снижение уровней систолического (САД), диастолического АД (ДАД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). Это продемонстрировало адекватный антигипертензивный и липидоснижающий эффект всех схем лечения.

Среднее снижение САД в группах лечения варьировало от 14,3 до 36,2 мм рт. ст., среднее снижение ДАД – от 3,3 до 22,2 мм рт. ст. Наибольшее снижение САД было отмечено в группе периндоприл+индапамид+розувастатин (ПИР) 8+2,5+20 мг ($36,2 \pm 12,3$ мм рт.ст.), наибольшее снижение ДАД – в группе периндоприл+розувастатин 8+10 мг.

Среднее снижение уровня ХС ЛПНП при комбинированном лечении периндоприлом, индапамидом и розувастатином колебалось в пределах от 0,62 ммоль/л в группах ПИР 2+0,625+5 и ПИР 8+2,5+5 до 1,78 ммоль/л в группе ПИР 8+2,5+20. После 4 нед лечения 3 из 1383 пациентов сообщили о нежелательных явлениях, тогда как 13 пациентов сообщили о нежелательных явлениях в конце исследования.

Заключение. Терапия ПИР привела к значимому снижению артериального давления во всех группах лечения, по сравнению с исходными уровнями. Во всех группах лечения отмечено дозозависимое снижение уровней САД и ХС-ЛПНП. Переносимость всех схем лечения была хорошей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, лечение, периндоприл, индапамид, розувастатин.

Для цитирования: Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):454-462. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462>

Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia

Oksana M. Drapkina^{1*}, Alexey S. Lishuta²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, 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 a group of drugs including perindopril, rosuvastatin and fixed-dose combination of perindopril and indapamide, in ambulatory patients with hypertension and dyslipidemia.

Material and methods. Analysis of the medical data of patients treated with perindopril, indapamide and rosuvastatin in the multicenter, non-interventional study (SYNERGY) was performed. Patients had a diagnosis of hypertension and dyslipidemia, determined in routine clinical practice. Therapy was prescribed to patients in various dosing regimens. The data of anamnesis, physical status, blood pressure measurements, lipid levels were taken from the patient's medical records. The safety assessment was also performed. The duration of follow-up was 8 weeks.

Results. A total of 1383 patients were included into the analysis, 53.5% ($n=740$) of women and 46.5% ($n=643$) of men. The average age was 55.8 years. 914 patients (66.1%) had previously received antihypertensive therapy, and 439 (31.7%) had previously received lipid-lowering therapy.

A significant reduction in the levels of systolic (SBP), diastolic BP (DBP), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) 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 all treatment regimens.

The mean decrease in SBP in treatment groups ranged from 14.3 to 36.2 mm Hg; the mean decrease in DBP – from 3.3 to 22.2 mm Hg. The maximum decrease in SBP was found in the group of perindopril + indapamide + rosuvastatin (PIR) 8 + 2.5 + 20 mg (36.2 ± 12.3 mm Hg); the maximum decrease in DBP – in the group of perindopril + rosuvastatin 8 + 10 mg.

The mean decrease in LDL-c level due to the combined treatment with perindopril, indapamide and rosuvastatin ranged from 0.62 mmol/L in PIR groups 2 + 0.625 + 5 mg and 8 + 2.5 + 5 mg to 1.78 mmol/L in PIR group 8 + 2.5 + 20 mg. Three of 1,383 patients reported adverse events after 4 weeks of treatment, while 13 patients – at the end of the study.

Conclusion. PIR therapy resulted in a significant reduction in blood pressure in all treatment groups compared with baseline levels. A dose-dependent reduction in SBP and LDL-c levels was found in all treatment groups. The tolerability of all treatment regimens was good.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, treatment, perindopril, indapamide, atorvastatin.

For citation: Drapkina O.M., Lishuta A.S. Using a Combination of Perindopril, Indapamide and Rosuvastatin in the Treatment of Patients with Hypertension and Dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):454-462. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462

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

Received / Поступила: 18.08.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) еще длительное время будут занимать лидирующие позиции в заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [1]. Формирование концепции глобального кардиоваскулярного риска позволяет сфокусировать внимание на факторах, определяющих его повышение, а значит, и возможность влиять на них [2]. Одними из ведущих модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, т.е. «ключевых игроков» кардиоваскулярного риска являются артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия [3].

Артериальная гипертензия вследствие широкого распространения в популяции, а также доказанного влияния на отдаленный прогноз и риск возникновения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний существенным образом определяет уровень здоровья популяции. Она уже давно признана фактором риска развития ишемической болезни сердца и инсульта. И, хотя, благодаря усилиям медицинского сообщества в борьбе с АГ, в ее распространенности наметилась тенденция к снижению [1], медико-социальная значимость АГ еще остается огромной, а общее количество лиц с повышенным АД в мире непрерывно нарастает, уже переступив порог в 1 млрд. человек [1]. В России распространенность АГ превышает аналогичные мировые показатели как среди мужчин (32,6% против 24,1%), так и женщин (22,3% против 20,1%) [4]. При этом среди лиц, знающих о наличии у них АГ, большая часть либо проводит лечение бесконтрольно, либо вообще находится без терапии [5].

Однако наметившаяся положительная тенденция в контроле АГ нивелируется ростом распространенности метаболических факторов риска [1], в частности, дислипидемии. Значимость последнего фактора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений несколько не уступает повышенному артериальному давлению. Их взаимное потенцирование немалого ускоряет развитие кардиоваскулярных нарушений, поэтому концепция сочетанного контроля АГ и дислипидемии, т.е. глобальной васкулярной протекции является очень перспективной и направлена на максимально возможное снижение риска возникновения кардиоваскулярных событий [6]. Одним из ключевых условий решения глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний является универсальный доступ к недоро-

гим, высококачественным и эффективным лекарственным средствам [5].

Успешное применение антигипертензивных препаратов наряду со статинами связано со снижением риска развития основных сосудистых осложнений независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина и анамнеза сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [7]. Так, снижение уровня системного АД на 10% на фоне снижения уровня общего холестерина в плазме крови на 10% может способствовать 45% снижению общей величины кардиоваскулярного риска в популяции [8]. На сегодняшний день в лечении больных АГ высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска одни из ведущих позиций занимают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (в частности, ингибиторы АПФ) или тиазидные/тиазидоподобные диуретики как лекарственные средства с доказанной эффективностью и безопасностью. Совместное применение последних с учетом недостаточной эффективности монотерапии является залогом успешного контроля АД [9,10]. Статины же зарекомендовали себя в качестве эффективных средств для первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза, в т.ч. инсульта [11]. Проведение комплексной терапии у пациентов с АГ и дислипидемией позволило бы оценить возможности фармакотерапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Количество исследований, в которых проводилась коррекция нескольких факторов риска одновременно, ограничено.

Поэтому целью настоящего исследования была оценка антигипертензивного и гиполипидемического эффекта группы лекарственных средств, включающей периндоприл, розувастатин и комбинированный препарат периндоприла и индапамида у пациентов, получающих сопутствующую терапию для артериальной гипертензии и дислипидемии.

Материал и методы

Был проведен анализ данных пациентов, получавших лечение периндоприлом, индапамидом и розувастатином в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования SYNERGY [6]. Пациенты, принявшие участие в исследовании, имели диагноз артериальной гипертензии и дислипидемии, установлен-

ный в условиях обычной клинической практики, вследствие чего им была назначена комбинированная терапия розувастатином (Роксера®, КРКА), периндоприлом (Перинева®, КРКА) и/или комбинированным препаратом периндоприла и индапамида (Ко-Перинева®, КРКА). Пациенты принимали препараты однократно в сут.

Критериями включения в исследование были: возраст не менее 18 лет, диагностированная артериальная гипертензия и дислипидемия.

Критерии исключения соответствовали противопоказаниям, указанными в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

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

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

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. Длительность наблюдения составила 8 нед.

Конечные точки эффективности были определены как изменения от исходного уровня к последнему визиту систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Таким образом, при сравнении групп лечения показатель САД был первичной конечной точкой оценки эффективности в отношении снижения АД.

Вторичной целью являлась оценка безопасности и переносимости.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием SAS System Version 9.4 (SAS Institute, США). Качественные (категориальные) переменные были сведены в таблицах сопряженности. Для представления количественных (непрерывных) переменных была использована описательная статистика. 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-х сторонними, статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$.

Кроме того, группы приема периндоприл+индапамид+розувастатин (ПИР) с одинаковой дозой периндоприла и индапамида (независимо от дозы ро-

зувастатина) были объединены для проведения анализа динамики САД и ДАД. Подобным образом группы ПИР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и индапамида) были объединены с целью проведения анализа динамики уровней холестерина ЛПНП (первичная конечная точка). Аналогичное объединение и анализ проводились также для групп периндоприл+розувастатин (ПР).

Результаты

Большинство пациентов, вошедших в статистический анализ, получали лечение по поводу АГ и дислипидемии всеми тремя лекарственными препаратами (периндоприл, индапамид, розувастатин), тогда как некоторые получали только периндоприл и розувастатин.

Среди 1383 пациентов было 740 женщин (53,5%) и 643 мужчины (46,5%). Средний возраст пациентов составил 55,8 лет (от 20 до 88 лет), пациентов в возрасте 65 лет и старше было 23,8%. Средняя масса тела была 84 кг (от 44 до 180 кг), средний индекс массы тела (ИМТ) был 29,3 кг/м² (от 17,3 до 63,0 кг/м²), пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было 39%. Средний рост составил 169,2 см (от 144 до 198 см). Было 322 курильщика (23,8%), 92 пациента (6,6%) сообщали о нестабильной стенокардии. Средние значения САД и ДАД составили 156,1 и 91,8 мм рт. ст., соответственно. Первую степень АГ имели 11,2% пациентов, вторую – 60,8%, третью – 28%. 914 пациентов (66,1%) ранее получали антигипертензивную терапию, и 439 (31,7%) пациентов ранее получали липидоснижающую терапию. При оценке кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (n=1309) низкий риск имели 7,5% пациентов, умеренный – 43%, высокий – 34,1%, очень высокий – 15,4%.

В табл. 1 приведены характеристики групп лечения. Было 6 крупных групп лечения, которые включали 68% популяции исследования: ПИР 8+2,5+10 (252 пациента), ПР 8+10 (231 пациент), ПИР 4+1,25+10 (156 пациентов), ПИР 8+2,5+20 (104 пациента), ПИР 8+2,5+15 (99 пациентов), ПР 4+5 (97 пациентов).

Доля мужчин в группах лечения варьировалась от 21,7 до 73,1 %, доля курильщиков – от 14,3 до 50%. Средний возраст на группу лечения был в пределах от 47,3 до 60,6 лет, средний ИМТ – от 24,8 до 31,1 кг/м².

Динамика артериального давления и ЧСС

В табл. 2 представлены исходные уровни САД, ДАД и ЧСС, а также динамика АД за время наблюдения и доля ответивших на терапию для каждой группы лечения. К пациентам, ответившим на лечение, были отнесены те, у кого САД/ДАД в конце периода наблюдения было ниже 140/90 мм рт. ст.

Среднее исходное значение ЧСС на группу лечения колебалось от 58,3 до 85,2 уд/мин, среднее значение

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of treatment groups

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики групп лечения

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	27,0±5,6
ПР 4+15	12	50,0	16,7	53,5±7,1	26,5±4,6
ПР 4+20	7	71,4	14,3	48,9±5,8	29,8±4,4
ПР 8+5	84	42,8	16,7	50,9±11,4	27,9±5,1
ПР 8+10	231	58,9	19,9	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
ПИР 2+0,625+5	23	21,7	26,1	50,7±10,4	28,4±5,0
ПИР 2+0,625+10	13	30,8	23,1	58,8±10,5	26,4±2,3
ПИР 2+0,625+15	4	50,0	50,0	59,3±8,0	24,8±4,1
ПИР 2+0,625+20	3	66,7	33,3	59,3±33,2	25,4±2,2
ПИР 4+1,25+5	78	39,7	21,8	54,7±9,9	28,2±4,3
ПИР 4+1,25+10	156	39,1	21,8	58,4±9,9	28,8±4,7
ПИР 4+1,25+15	27	55,5	29,6	57,3±11,0	29,4±6,2
ПИР 4+1,25+20	27	40,7	18,5	58,0±8,5	31,1±4,4
ПИР 8+2,5+5	62	41,9	19,3	60,6±11,3	28,6±4,0
ПИР 8+2,5+10	252	41,3	25,4	59,5±11,9	29,8±4,6
ПИР 8+2,5+15	99	42,4	26,3	60,0±9,7	30,8±5,3
ПИР 8+2,5+20	104	53,8	31,7	57,8±10,1	29,3±4,0
Итого	1383	46,5	23,3	55,8±11,7	29,3±4,8

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
ИМТ – индекс массы тела, ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин

САД – от 141,0 до 167,0 мм рт. ст., среднее значение ДАД – от 71,7 до 96,0 мм рт. ст. Наиболее высокое среднее исходное значение артериального давления отмечено в группе ПИР 8+2,5+20 (167/96 мм рт. ст.).

В конце исследования во всех группах лечения отмечено значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$), что подтвердило высокий антигипертензивный эффект всех схем терапии (оценивалось в группах лечения по не менее 10 пациентов).

Среднее снижение САД на группу лечения составило от 14,3 мм рт. ст. (группа ПИР 2+0,625+20, в которой были только 3 пациента) до 36,2 мм рт. ст. (группа ПИР 8+2,5+20), и среднее снижение ДАД – от 3,3 (группа ПИР 2+0,625+20, в которой были только 3 пациента) до 22,2 (группа ПР 8+10) мм рт. ст.

Большее снижение САД отмечено в большинстве групп ПИР по сравнению с соответствующими группами ПР. В некоторых случаях снижение САД в группах ПИР было сравнимо со снижением САД в соответствующих группах ПР. В группе ПИР 4+1,25+20 отмечено значительно большее снижение САД, чем в соответствующей группе ПР 4+20.

Снижение ДАД в конце исследования было статистически значимым по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения (оценка проводилась в группах лечения, состоящих из не менее 10 пациентов).

Доля ответивших на лечение пациентов на группу лечения колебалась от 68,4 до 100%. Среди пациентов, не ответивших на лечение, многие имели пограничное значение САД/ДАД – 140/90 мм рт. ст.

В табл. 3 и на рис. 1 представлены обобщенные данные групп ПИР и ПР при одинаковой дозе периндоприла или периндоприла+индапамида (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 ПИР 2+0,625+р составило 21,7 мм рт. ст., в группах ПИР 4+1,25+р – 26,3 мм рт. ст., и в группах ПИР 8+2,5+р – 31,2 мм рт. ст. Во всех комбинациях отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения САД.

Большее снижение САД наблюдалось в группах ПИР 4+1,25+р, по сравнению с группой ПР 4+р, тогда как снижение САД в группах ПИР 8+2,5+р и ПР 8+р было сравнимым. Данное сравнимое снижение САД в группах ПИР 8+2,5+р и ПР 8+р можно приписать более высоким уровням САД у пациентов группы ПИР 8+2,5+р.

Table 2. Baseline hemodynamic parameters and their change during the study period

Таблица 2. Исходные гемодинамические показатели и их динамика за время исследования

Группа лечения	ЧСС (уд./мин)	САД исходно (мм рт. ст.)	Снижение САД (мм рт. ст.)	ДАД исходно (мм рт. ст.)	Снижение ДАД (мм рт. ст.)	Ответившие на лечение (%)
ПР 4+5	75,9±12,6	146,9±9,0	23,1±11,6	88,6±8,7	14,8±12,7	90,7
ПР 4+10	73,0±10,4	148,8±11,6	25,4±11,7	88,7±8,1	12,7±9,2	88,7
ПР 4+15	71,6±6,4	144,3±10,4	20,5±13,3	86,8±4,4	8,8±8,2	91,7
ПР 4+20	78,0±16,2	142,7±10,1	16,9±7,9	86,9±5,4	12,1±2,8	85,7
ПР 8+5	72,8±7,1	151,5±9,9	26,4±11,8	90,5±6,4	13,1±8,9	94,0
ПР 8+10	85,2±15,4	158,2±11,5	34,0±13,0	94,2±8,3	22,2±14,8	91,6
ПР 8+15	80,4±14,7	156,6±11,5	31,0±11,4	93,0±8,3	20,0±13,9	92,3
ПР 8+20	75,9±9,5	160,1±13,5	31,9±11,9	91,1±6,8	10,8±8,9	80,0
ПИР 2+0,625+5	69,3±7,3	146,7±10,5	22,8±11,5	86,9±11,7	9,1±10,6	71,4
ПИР 2+0,625+10	73,1±11,2	142,1±17,6	22,0±15,8	87,6±9,1	11,6±11,3	91,7
ПИР 2+0,625+15	69,8±10,1	143,8±4,8	20,0±4,1	86,8±5,0	9,0±2,0	100,0
ПИР 2+0,625+20	58,3±7,5	141,0±9,8	14,3±4,5	71,7±10,4	3,3±5,8	100,0
ПИР 4+1,25+5	71,5±7,0	152,4±9,6	26,4±10,9	90,3±7,7	13,0±7,6	84,2
ПИР 4+1,25+10	73,7±9,6	153,5±11,0	26,0±12,2	89,1±8,3	11,2±7,4	85,3
ПИР 4+1,25+15	75,0±7,9	148,7±8,9	23,2±9,5	90,8±6,7	14,3±7,2	85,2
ПИР 4+1,25+20	74,1±8,6	157,2±9,8	30,1±11,1	89,0±8,8	11,0±7,6	88,9
ПИР 8+2,5+5	75,6±12,5	158,5±17,2	29,6±15,9	91,9±9,0	13,5±9,8	73,8
ПИР 8+2,5+10	74,8±9,6	159,5±13,6	29,8±13,0	93,2±9,0	14,2±9,9	76,8
ПИР 8+2,5+15	75,5±11,6	161,8±12,4	30,5±12,1	93,9±8,4	14,3±8,6	68,4
ПИР 8+2,5+20	76,5±9,6	167,0±11,6	36,2±12,3	96,0±8,5	14,4±9,0	76,7
Всего	76,3±11,9	156,2±13,1	29,1±13,0	91,8±8,7	14,8±11,0	83,5

Данные представлены в виде М±SD
 $p < 0,05$ для динамики САД и ДАД во всех группах лечения
 ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 3. Decrease in systolic and diastolic blood pressure at the end of the study in the combined groups of perindopril+indapamide+rosuvastatin and perindopril+rosuvastatin

Таблица 3. Снижение систолического и диастолического артериального давления в конце исследования в объединенных группах ПИР и ПР

Лечение	n	Снижение САД (мм рт. ст.)	Снижение ДАД (мм рт. ст.)
ПР 4+р	165	23,4±11,7	13,6±11,2
ПР 8+р	356	31,9±12,9	19,2±13,9
ПИР 2+0,625+р	43	21,7±12,1	9,5±10,1
ПИР 4+1,25+р	287	26,3±11,6	12,0±7,5
ПИР 8+2,5+р	508	31,2±13,3	14,2±9,5

Данные представлены в виде М±SD
 ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление,
 р – все дозы розувастатина (5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг)

Сопутствующая терапия периндоприлом, индапамидом и розувастатином продемонстрировала дозозависимое снижение САД во всех трех группах лечения.

Динамика уровней липидов

В табл. 4 представлены уровни ХС ЛПНП в начале и конце исследования, и изменения от исходных уровней в каждой группе 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 низких доз розувастатина. Наибольшее снижение ХС ЛПНП отмечено в группе ПР 4+20 (20 мг розувастатина), в которой пациенты имели самые высокие исходные уровни ХС ЛПНП. Наименьшее снижение ХС ЛПНП отмечено в группах с наиболее низкими

Table 4. LDL cholesterol levels at the beginning and end of the study and mean changes from baseline levels
Таблица 4. Уровни ХС ЛПНП в начале и конце исследования и средние изменения от исходных уровней

Группа лечения	n	Исходное значение ХС ЛПНП (ммоль/л)	ХС ЛПНП в конце исследования: (ммоль/л)	Изменение ХС ЛПНП от исходного уровня (ммоль/л)
ПР 4+5	65	3,04±0,94	2,33±0,64	0,74±0,73
ПР 4+10	52	3,67±0,83	2,37±0,74	1,29±0,71
ПР 4+15	11	4,16±1,07	2,88±0,73	1,29±0,69
ПР 4+20	7	4,94±1,69	2,45±0,74	2,49±1,65
ПР 8+5	65	3,14±0,70	2,38±0,53	0,77±0,62
ПР 8+10	105	3,56±0,95	2,40±0,58	1,16±0,88
ПР 8+15	17	3,84±0,86	2,41±0,50	1,43±0,88
ПР 8+20	22	4,60±0,97	2,65±0,73	1,95±1,19
ПИР 2+0,625+5	18	2,75±0,51	2,11±0,53	0,62±0,31
ПИР 2+0,625+10	13	3,49±0,84	2,39±0,51	1,06±0,70
ПИР 2+0,625+15	3	3,95±0,57	2,50±0,69	1,29±0,24
ПИР 2+0,625+20	3	3,54±1,14	2,36±0,85	1,18±0,96
ПИР 4+1,25+5	67	3,12±0,74	2,45±0,71	0,68±0,67
ПИР 4+1,25+10	138	3,40±0,88	2,35±0,67	1,06±0,81
ПИР 4+1,25+15	26	3,72±1,02	2,38±0,78	1,34±0,81
ПИР 4+1,25+20	22	3,79±0,83	2,29±0,77	1,52±1,17
ПИР 8+2,5+5	52	2,93±0,89	2,30±0,61	0,62±0,60
ПИР 8+2,5+10	210	3,51±1,09	2,42±0,68	1,11±0,81
ПИР 8+2,5+15	79	3,73±0,99	2,31±0,60	1,44±1,04
ПИР 8+2,5+20	87	4,18±1,17	2,43±0,75	1,78±1,00
Всего	1062	3,52±1,03	2,39±0,66	1,14±0,90

Данные представлены в виде M±SD
p<0,05 для динамики ХС ЛПНП во всех группах лечения
ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин

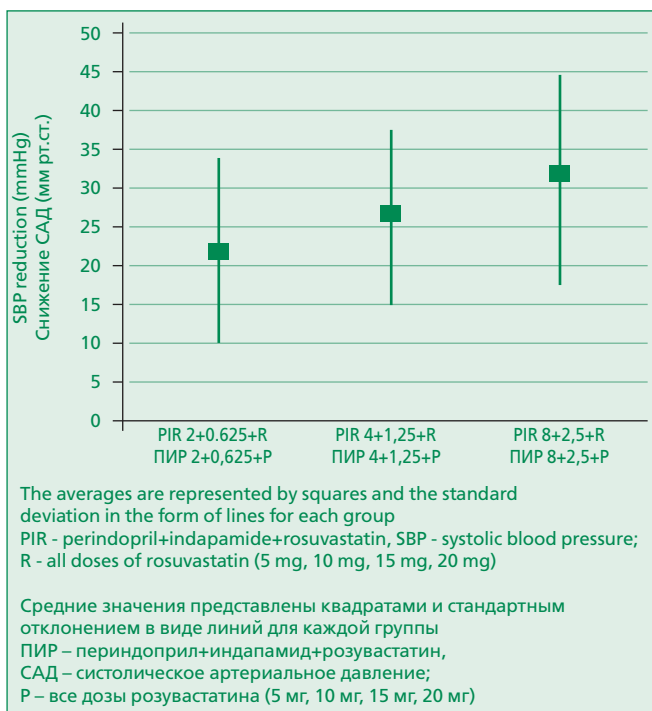


Figure 1. Change in systolic blood pressure in the combined groups of perindopril + indapamide + rosuvastatin
Рисунок 1. Динамика САД в объединенных группах ПИР

исходными уровнями ХС ЛПНП, например, в ПИР 2+0,625+5 и ПИР 8+2,5+5 (5 мг розувастатина).

В конце исследования во всех группах лечения отмечено значительное снижение ХС ЛПНП (оценка проводилась в группах лечения, состоящих из не менее 10 пациентов).

Группы ПИР с одинаковой дозой розувастатина (независимо от дозы периндоприла и индапамида) 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. Результаты приведены в табл. 5 и на рис. 2.

При всех комбинациях отмечен дозозависимый эффект в отношении снижения ХС ЛПНП. Более высокие дозы розувастатина привели к более выраженному снижению ХС ЛПНП. Снижение ХС ЛПНП в группах ПИР было сравнимо со снижением ХС-ЛПНП в соответствующих группах ПР (группы с одинаковой дозой розувастатина, но без индапамида), за исключением группы ПР п+20, которая выделялась из-за очень высокой эффективности 20 мг розувастатина в отношении снижения ХС ЛПНП.

Table 5. LDL cholesterol levels at the beginning and end of the study and average changes from baseline levels in the combined groups of perindopril + indapamide + rosuvastatin and perindopril + rosuvastatin

Таблица 5. Уровни ХС ЛПНП в начале и конце исследования и средние изменения от исходных уровней в объединенных группах ПИР и ПР

Группа лечения	n	Исходное значение ХС ЛПНП (ммоль/л)	ХС ЛПНП в конце исследования (ммоль/л)	Изменение ХС ЛПНП от исходного уровня (ммоль/л)
ПР n+5	130	3,09±0,83	2,35±0,59	0,76±0,68
ПР n+10	157	3,59±0,91	2,39±0,64	1,21±0,83
ПР n+15	28	3,97±0,94	2,59±0,63	1,38±0,80
ПР n+20	29	4,68±1,16	2,60±0,72	2,08±1,31
ПИР n+и+5	137	3,00±0,78	2,35±0,66	0,65±0,60
ПИР n+и+10	361	3,47±1,00	2,39±0,67	1,09±0,80
ПИР n+и+15	108	3,74±0,98	2,33±0,65	1,41±0,97
ПИР n+и+20	112	4,09±1,12	2,40±0,76	1,71±1,04

Данные представлены в виде M±SD
ПР – периндоприл+розувастатин, ПИР – периндоприл+индапамид+розувастатин, n – все дозы периндоприла (2 мг, 4 мг, 8 мг), и – все дозы индапамида (0,625 мг, 1,25 мг, 2,5 мг)

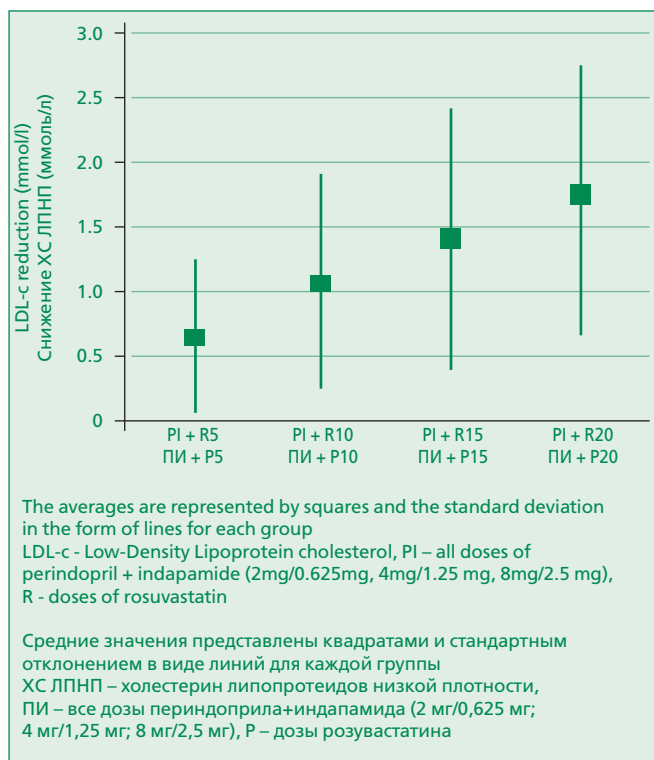


Figure 2. Decreased levels of LDL cholesterol in the combined groups of perindopril+indapamide+rosuvastatin

Рисунок 2. Снижение уровней ХС ЛПНП в объединенных группах ПИР

Сопутствующая терапия периндоприлом, индапамидом и розувастатином продемонстрировала дозозависимое снижение уровней ХС ЛПНП во всех четырех группах лечения.

Безопасность

Анализ переносимости был проведен путем регистрации нежелательных явлений, изменений в ла-

бораторных показателях и физических признаках, ЧСС, отклонений на электрокардиограмме.

После 4 нед лечения 3 из 1383 пациентов сообщили о нежелательных явлениях, тогда как 13 пациентов сообщили о нежелательных явлениях в конце исследования. Нежелательные явления были несерьезными и не потребовали отмены препаратов.

О нежелательных явлениях сообщили пациенты (12 женщин и 3 мужчины в возрасте 41 - 70 лет) из следующих групп лечения:

- ПИР 8+2,5+10: 5 пациентов
- ПИР 4+1,25+10: 4 пациента
- ПИР 8+2,5+15: 2 пациента
- ПИР 4+1,25+15: 1 пациент
- ПИР 4+1,25+20: 1 пациент
- ПИР 2+0,625+5: 1 пациент
- ПР 4+5: 1 пациент.

Все эти пациенты завершили 8-недельную терапию. В общем переносимость всех схем лечения была хорошей.

Обсуждение

Целью этого исследования являлась оценка эффекта сопутствующего лечения периндоприлом, индапамидом и розувастатином у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Результаты продемонстрировали значительное снижение САД, ДАД и ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения, как и предполагалось. При рассмотрении результатов можно отметить, что большее снижение САД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и индапамида, и наоборот. Например, в конце исследования в группах ПИР 4+1,25+20, ПИР 8+2,5+15 и ПИР 8+2,5+20 отмечено снижение САД более чем на 30 мм рт. ст., тогда как в других группах ПИР уровни САД снизились ме-

нее чем на 30 мм рт. ст. Подобным образом, большее снижение ДАД было обусловлено более высокими дозами периндоприла и индапамида, и наоборот. Это лучше продемонстрировано в объединенных группах ПИР (табл. 3 и рис. 1), где пациенты, получавшие одинаковые дозы периндоприла и индапамида, объединены для того, чтобы показать, что более высокие дозы периндоприла и индапамида приводят к большему снижению САД и ДАД.

В исследовании PRIMUS ($n=8023$; средний возраст 59,6 лет, 48,1% мужчин) при лечении пациентов с артериальной гипертензией комбинацией периндоприлом/индапамидом также отмечено эффективное сопоставимое снижение САД (Δ -27,9 мм рт.ст.), ДАД (Δ -13,7 мм рт.ст.) и пульсового АД (Δ -14,2 мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$) [9]. 96% пациентов ответили на лечение, и у 50% пациентов был достигнут целевой уровень АД ($<140/90$ мм рт.ст.).

В исследовании PIANIST ($n=4731$) применение тройной комбинации периндоприл+индапамид+амлодипин в лечении пациентов с недостаточным контролем АД привело к снижению САД/ДАД на $28,3\pm 13,5/13,8\pm 9,4$ мм рт.ст. ($p<0,0001$) от исходного [10]. Целевой уровень АД был достигнут у 72,0% пациентов и у 81 и 91% пациентов, ранее получавших ингибитор АПФ/гидрохлоротиазид или блокатор рецепторов ангиотензина/гидрохлоротиазид, соответственно.

Помимо эффективного контроля АД во всех группах было отмечено и статистически значимое снижение ХС ЛПНП в конце исследования по сравнению с исходными значениями. В большинстве групп большее снижение ХС ЛПНП отмечено при приеме более высоких доз розувастатина. По сводному анализу, представленному на рис. 2, наибольшее снижение ХС ЛПНП было достигнуто в группах ПР п+20 и ПИР п+и+20 (розувастатин 20 мг), как и ожидалось, а наименьшее – в группах ПР п+5 и ПИР п+и+5 (розувастатин 5 мг).

Использование розувастатина подкрепляется доказанной эффективностью и безопасностью этого препарата, продемонстрированных в крупных исследованиях [12].

В ряде клинических исследований показано значимое снижение риска ИБС, инсульта и смерти у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при использовании антигипертензивных и гиполипидемических средств [13,14]. Но особенности их дизайна не позволили в полной мере оценить возможности сочетанного воздействия на несколько факторов риска. Существенным преимуществом настоящего исследования служит то, что оно продемонстрировало одновременное воздействие лечения на два фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений – артериальную гипертензию и дислипидемию. Данный подход позволяет оценить возможности фармакотерапии в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в рамках глобальной кардиоваскулярной протекции. В основе последней лежит применение доступных и безопасных препаратов, оказывающих эффективное многофакторное воздействие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали значительное снижение САД, ДАД и ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями во всех группах лечения. Аналогичное или большее снижение САД наблюдалось в группах ПИР по сравнению с группами ПР. Кроме того, продемонстрирован дозозависимый эффект в отношении снижения САД и ХС ЛПНП во всех комбинациях лечения. Переносимость лечения была хорошей.

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

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

References / Литература

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.
2. Collins D.R., Tompson A.C., Onakpoya I.J., et al. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013650.
3. Cardiovascular prevention. National recommendations. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika*. 2011; 10 (6) suppl 2: 3-64. (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6) приложение 2:3-64].
4. 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:e146-e603.
5. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665-712.
6. 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):155-63. (In Russ.) [Драпкина О.М., от имени исследователей СИНЕРГИЯ. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):155-63].
7. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
8. Emberson J., Whincup P., Morris R. et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2004;25(6):484-91.
9. Holzgreve H., Risler T., Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1849-58.
10. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45.
11. Drapkina O.M., Eliashevich S.O. Efficacy and Safety of Rosuvastatin in Patients of Different Risk Groups of Developing Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2015;55(2):72-81. (In Russ.) [Драпкина О.М., Елиашевич С.О. Эффективность и безопасность розувастатина у пациентов различных групп сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2015;55(2):72-81].
12. O'Keefe J.H., Carter M.D., Lavie C.J., Bell D.S. The gravity of JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Postgrad Med*. 2009 May;121(3):113-8.
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.

About the Authors:

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director, National Medical Research Center 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 НМИЦ ПМ
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике

Евгений Станиславович Мазур¹, Роберт Михайлович Рабинович^{2*},
Вера Вячеславовна Мазур¹, Наталья Сергеевна Кузнецова¹,
Елена Александровна Кудряшова², Сергей Владимирович Веселов¹,
Владимир Владимирович Бобков², Дмитрий Юрьевич Платонов¹

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

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

Цель. Изучить результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) при фармакоинвазивном подходе в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В неэкспериментальное исследование со смешанным дизайном включено 84 больных ИМнСТ с давностью симптомов до 12 ч. Основная группа – 38 пациентов, которым проведена тромболитическая терапия (ТЛТ) препаратом рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы по зарегистрированной госпитальной схеме. Группа сравнения – 46 пациентов, получивших ТЛТ тенектеплазой, в т.ч. с двукратным снижением дозы в группе старше 75 лет. Оценивалась динамика сегмента ST на ЭКГ, ангиографические критерии реперфузии, клинические исходы – летальность, реинфаркт, инсульт, кровотечения и аллергические реакции.

Результаты. Снижение сегмента ST на 70% через 180 мин было достигнуто у 66% и 61% больных ($p=0,66$), а антеградный коронарный кровоток по инфаркт-связанной артерии TIMI II-III – у 61% и 67% больных ($p=0,63$) в группах рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы, соответственно. По частоте летальных исходов, геморрагического и ишемического инсульта, кардиогенного шока, развития аневризмы и тромбоза полости левого желудочка группы не различались. Массивных кровотечений и аллергических реакций не было зарегистрировано.

Заключение. В реальной клинической практике рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа сопоставима с тенектеплазой по эффективности, безопасности и влиянию на развитие осложнений и исходы ИМнСТ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитизис, коронарный кровоток, рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа, тенектеплаза.

Для цитирования: Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Кудряшова Е.А., Веселов С.В., Бобков В.В., Платонов Д.Ю. Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):463-468. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468>

Comparative Results of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase and Tenecteplase Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Real Clinical Practice

Evgeny S. Mazur¹, Robert M. Rabinovich^{2*}, Vera V. Mazur¹, Natalia S. Kuznetsova¹, Elena A. Kudryashova², Sergey V. Veselov¹, Vladimir V. Bobkov², Dmitry Yu. Platonov¹

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

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

Aim. To compare the efficacy and safety of thrombolytic therapy with recombinant non-immunogenic staphylokinase and tenecteplase in ST elevation myocardial infarction (STEMI) in real clinical practice.

Material and methods. 84 patients with onset of STEMI symptoms up to 12 hours ago were included into the non-experimental study with mixed design. Recombinant non-immunogenic staphylokinase and tenecteplase were used in 38 and 46 patients, respectively. The dynamics of the ST segment on the ECG, angiographic reperfusion criteria were evaluated as well as clinical outcomes – mortality, reinfarction, stroke, bleeding and allergic reactions.

Results. The ST-segment resolution by 70% after 180 min was achieved in 66% and 66% of patients in recombinant non-immunogenic staphylokinase group and in tenecteplase group, respectively ($p=0,66$) as well as antegrade coronary blood flow through the infarct-related artery TIMI II-III in 61% and 67% of patients, respectively ($p=0,63$). Mortality and the rate of reinfarction, intracranial bleeding, stroke, cardiogenic shock, left ventricle aneurism and thrombosis were similar in both groups. Large bleeding (otherwise intracranial one) and allergic reactions were not registered.

Conclusion. In real clinical practice the efficacy and safety of recombinant non-immunogenic staphylokinase and tenecteplase in STEMI are similar.

Keywords: ST elevation myocardial infarction, fibrinolysis, coronary blood flow, recombinant non-immunogenic staphylokinase, tenecteplase.

For citation: Mazur E.S., Rabinovich R.M., Mazur V.V., Kuznetsova N.S., Kudryashova E.A., Veselov S.V., Bobkov V.V., Platonov D.Y. Comparative Results of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase and Tenecteplase Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):463-468. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-463-468

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

Received / Поступила: 11.08.2017

Accepted / Принята в печать: 14.08.2017

По данным многочисленных исследований, в настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [1, 2]. Однако, в ряде регионов Восточной Европы и России, в силу вполне понятных причин, такое вмешательство не может быть проведено в приемлемые сроки всем больным ИМпST, и даже большинству из них [3, 4]. Поэтому в нашей стране на сегодняшний день основным методом восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии остается тромболитическая терапия (ТЛТ), которая может быть изолированной, либо сопровождаться последующей рутинной ангиографией, то есть, проводиться в рамках фармакоинвазивного подхода [5].

Одним из путей повышения эффективности ТЛТ служит создание новых молекул, из которых, учитывая политику импортозамещения, особый интерес вызывает отечественный препарат Фортелизин® (ООО Супраген) представляющий собой рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы. К настоящему времени проведено 2 рандомизированных клинических исследования (РКИ), показавших, что по эффективности и безопасности данный препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы сопоставим с тканевыми активаторами плазминогена — алтеплазой и тенектеплазой. И если в первом РКИ, где Фортелизин® сравнивался с алтеплазой, исследуемые выборки были небольшими [6], то в недавно закончившемся РКИ ФРИДОМ-1 были достигнуты не только необходимая статистическая мощность, но и весьма обнадеживающие результаты (исследование завершено [7], результаты представлены на профильной комиссии МЗ РФ 24.11.2016 г., но на момент написания настоящей статьи еще не опубликованы).

Однако наш опыт свидетельствует, что в реальной клинической практике эффективность рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы ниже, чем в ранее проведенном РКИ [8]. В связи с этим представляет интерес сравнение эффективности и безопасности данного отечественного тромболитического препарата и тенектеплазы — «золотого стандарта» ТЛТ — при фармакоинвазивном подходе в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: изучить результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы у больных ИМпST при фармакоинвазивном подходе в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Исследование — неэкспериментальное, открытое, нерандомизированное со смешанным дизайном и ис-

пользованием исторической когорты. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Основную группу составили 38 больных ИМпST, которым проводилась реперфузионная терапия Фортелизином® в рамках клинической апробации препарата на базе первичных сосудистых центров или Регионального сосудистого центра (РСЦ) Твери. Препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы вводили по зарегистрированной госпитальной схеме: 10 мг внутривенно болюсом, далее инфузия 5 мг в течение 30 мин.

В качестве группы сравнения была использована историческая когорта из 46 пациентов, сформированная путем сплошной выборки из числа больных ИМпST, первично госпитализированных в РСЦ, у которых для ТЛТ использовалась тенектеплаза (Метализе®) в условиях стационара или на догоспитальном этапе. В исследование не включались больные после ТЛТ тенектеплазой, которые исходно были госпитализированы в первичные сосудистые центры и позже переведены в РСЦ. Таким образом, удалось создать сплошной характер выборки и избежать систематической ошибки отбора. В соответствии с инструкцией по применению доза тенектеплазы определялась в зависимости от веса пациента, но у больных в возрасте 75 лет и старше, согласно измененному протоколу исследования STREAM и рекомендациям по реваскуляризации ESC, уменьшалась вдвое [9, 10]. Назначение сопутствующей терапии (антиромбоцитарные препараты, нефракционированный гепарин, статины, бета-адреноблокаторы и др.) в обеих группах проводилось в соответствии с последними рекомендациями ESC по ведению пациентов с ИМпST [11].

Эффективность ТЛТ в обеих группах оценивалась по клиническому (купирование болевого синдрома), электрокардиографическим (снижение сегмента ST на 70% и более через 180 мин от начала ТЛТ [12] и ангиографическим критериям (уровень кровотока по критериям группы TIMI, покадровый счет TFC [13, 14]). Коронароангиография была выполнена 33 (86,8%) больным из группы Фортелизина® и 43 (93,5%) из группы тенектеплазы. Причинами невыполнения коронароангиографии были отказ пациента от исследования, острое нарушение мозгового кровообращения или летальный исход до проведения процедуры инвазивного вмешательства.

В качестве клинических исходов рассматривались сердечно-сосудистая смерть, госпитальная летальность от всех причин, рецидив ишемии миокарда, развитие острой аневризмы левого желудочка или разрыва миокарда, внутричерепные кровоизлияния и анафилактические реакции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 15.0. В качестве описательных статистик для качественных признаков использовались проценты (%), для количественных, при нормальном распределении признака – средние величины (М) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ), при выраженном отклонении распределения от нормального – медиана (Me) и межквартильный размах [P₂₅; P₇₅]. Для оценки связи качественных признаков применялся двусторонний критерий Фишера для таблиц 2х2 и критерий χ^2 при большем количестве подгрупп. Различия средних значений количественных признаков оценивались по t-критерию Стьюдента (при нормальном распределении) и критерию Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что сформированные группы больных были сопоставимы по большинству показателей, отражающих преморбидный статус пациентов. В частности, не выявлено статистически значимых межгрупповых различий по возрасту, половому составу, массе тела и распространенности ожирения, наличию в анамнезе ИБС и мозговых инсультов. Однако распространенность курения была значимо выше в группе тенектеплазы, а ар-

териальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) – в группе рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы. Статистически значимыми оказались и различия в выраженности коронарного атеросклероза. У большинства больных основной группы (73%) при коронароангиографии были выявлены гемодинамически значимые стенозы 2-х и более артерий, в то время как у большинства больных группы сравнения имело место гемодинамически значимое поражение 1-й коронарной артерии. Возможно, это связано с большей распространенностью АГ и СД среди больных основной группы.

Сформированные группы не различались по локализации коронарного тромбоза, стадии ишемии по Скларовскому-Бирнбауму [15] на первой ЭКГ, а также по локализации ИМ и его клиническим проявлениям (табл. 2). Не было различий и по риску смерти, оцененному по шкале GRACE (табл. 2). Правда, острая сердечная недостаточность II-IV степени по классификации Killip в группе сравнения встречалась в 2,5 раза чаще, однако это различие не достигало уровня статистической значимости.

Как следует из данных, представленных в табл. 3, среднее время от появления первых симптомов до начала ТЛТ («боль-игла») в сформированных группах достоверно не различалось. Практически одинаковым оказалось и время от появления первых симптомов до проведения ЧКВ («боль-баллон»). Это позволяет исключить

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the study groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=46)	p
Возраст, лет	56,7 (53,3-60,1)	54,8 (50,9-58,7)	0,48
75 лет и старше, n (%)	3 (7,9)	4 (8,6)	0,99
Женский пол, n (%)	10(26)	12 (26)	0,99
Масса тела, кг	84,6 (80,7-88,5)	81,3 (76,5-86,1)	0,33
Ожирение, n (%)	12 (32)	10 (22)	0,33
Курение, n (%)	15 (39)	32 (71)	0,008
АГ 2-3 степени в анамнезе, n (%)	29 (76)	20 (43)	0,004
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (7,9%)	3 (4,4%)	0,42
ИБС в анамнезе, n (%)	22 (58)	17 (38)	0,079
в том числе ИМ, n (%)	7 (18)	4 (8,9)	0,21
Реваскуляризация в анамнезе			
ЧКВ, n (%)	1(2,6)	1(2,2)	0,99
АКШ, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	0,45
Сахарный диабет, n (%)	9 (24)	3 (6,7)	0,029
в том числе на инсулинотерапии	2 (5,3)	0 (0)	0,20
Число артерий со стенозом ≥50%			
0, n (%)	0 (0)	1 (2,3)	0,016
1, n (%)	9 (27)	22 (51)	
2, n (%)	15 (46)	6 (14)	
3 и более, n (%)	9 (27)	14 (32)	
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное			
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование			

Table 2. Characteristics of myocardial ischemic damage

Таблица 2. Характеристики ишемического повреждения миокарда

Параметр	Основная группа (n=38/33)	Группа сравнения (n=46/43)	p
Инфаркт-связанная артерия*:			
Передняя нисходящая, n (%)	13 (39)	16 (37)	0,64
Правая коронарная, n (%)	13 (39)	20 (47)	
Огибающая, n (%)	6 (18)	6 (14)	
Промежуточная ветвь, n (%)	0 (0)	1 (2,3)	
Коронарный шунт, n (%)	1 (3,0)	0 (0)	
Передняя локализация ИМ, n (%)	15 (40)	20 (44)	0,66
Ишемия 3 градации, n (%)	12 (32)	16 (35)	0,82
GRACE риск	126 [112; 162]	134 [110; 164]	0,67
Killip II-IV до ТЛТ, n (%)	4 (10,6)	12 (26)	0,096
в т.ч. Killip IV до ТЛТ, n (%)	2 (5,3)	2 (4,3)	0,99
Данные представлены в виде Me [P ₂₅ ; P ₇₅], если не указано иное			
*Здесь и далее: результаты, касающиеся ЧКВ, получены при исследовании 33 больных из группы рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и 43 больных из группы тенектеплазы			
ИМ – инфаркт миокарда, ТЛТ – тромболитическая терапия			

Table 3. Efficacy of reperfusion treatment

Таблица 3. Эффективность реперфузионного лечения

Параметр	Основная группа (n=38/33)	Группа сравнения (n=46/43)	p
«Боль-Игла», мин	150 [114; 265]	180 [85; 250]	0,88
Снижение ST на 70% к 180 мин, n (%)	25 (66)	28 (61)	0,66
Вмешательство:			
Спасительное, n (%)	14 (42)	16 (37)	0,44
Раннее (до 24 ч), n (%)	18 (55)	27 (63)	
Отсроченное (24-72 ч), n (%)	1 (3,0)	0 (0)	
«Боль-Баллон», мин	630 [365; 1217]	660 [342; 1305]	0,92
Кровоток II-III по TIMI до ЧКВ, n (%)	20 (60,6)	29 (67,4)	0,63
Стентирование, n (%)	28 (85)	40 (93)	0,28
Кровоток II-III по TIMI после ЧКВ, n (%)	28 (84,8)	41 (95,3)	0,46
Данные представлены в виде Me [P ₂₅ ; P ₇₅], если не указано иное			
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство			

влияние на эффективность ТЛТ различий во времени, затраченному на подготовку к ТЛТ и ЧКВ в сравниваемых группах. В обеих группах чаще всего выполнялось раннее вмешательство, несколько реже – спасительное. Отсроченное вмешательство проводилось в единичных случаях. В среднем потребность к проведению спасительного ЧКВ составила около 40%, что не противоречит результатам РКИ [9, 15] и недавно опубликованным регистрам [16-18].

По данным коронароангиографии эффективный тромболитизис (кровоток II-III по TIMI) имел место у 61% больных в основной группе и у 67% больных – в группе сравнения. Отметим, что эти показатели весьма близки к оценке эффективности ТЛТ по данным ЭКГ (66 и 61%). Это полностью согласуется с данными литературы, согласно которым удовлетворительного восстановления коронарного кровотока после проведения ТЛТ можно ожидать не более чем у 2/3 пациентов [19].

После стентирования, которое было проведено большинству больных в обеих группах, число больных

с адекватным кровотоком по инфаркт-связанной артерии возросло на 21 процентный пункт в основной группе и на 28 процентных пункта – в группе сравнения (p=0,46).

Необходимо отметить, что в отдельных работах приводятся еще более скромные цифры по эффективности в реальной практике ТЛТ всеми доступными в России препаратами – 42,8% [20]. В другом исследовании та же группа авторов приводит данные сравнительной ангиографической эффективности различных тромболитических агентов, при этом кровоток TIMI II-III в группе препарата Фортелизин® регистрировался в 69,45%, а в группе препарата Метализе® – в 64,3% [21]. В недавно опубликованном мониторинге применения препарата рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в одном из регионов Украины снижение сегмента ST на 50% и более через 90 мин по ЭКГ наблюдалось в 93,5%, восстановление коронарного кровотока до TIMI III – в 100% [22]. Такие различия с нашими и другими ранее опубликованными

Table 4. Adverse clinical outcomes and safety

Таблица 4. Нежелательные клинические исходы и безопасность

Параметр	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=46)	p
Смерть в течение 30 дней, n (%) в том числе	4 (10,5)	4 (8,7)	0,99
кардиогенный шок, n (%)	1 (2,6)	1 (2,2)	0,99
разрыв миокарда, n (%)	1 (2,6)	2 (4,3)	0,99
геморрагический инсульт, n (%)	1 (2,6)	1 (2,2)	0,99
ишемический инсульт, n (%)	1 (2,6)	0 (0)	0,45
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	1 (2,6)	1 (2,2)	0,99
Аневризма левого желудочка, n (%)	9 (23,7)	11 (23,9)	0,99
Тромбозы левого желудочка, n (%)	8 (21)	6 (13)	0,39

данными эффективности Фортелизина® и других препаратов можно объяснить возможным смещением, обусловленным невключением части пациентов и малым количеством (16%) проведенных в исследовании коронароангиографий.

Анализ основных нежелательных клинических исходов не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами, в том числе и по критериям безопасности (табл. 4). В каждой из выделенных групп умерло по 4 пациента. В структуру летальности вошли такие причины как кардиогенный шок – 1 (2,6%) в каждой группе, разрыв свободной стенки левого желудочка – 1 (2,6%) в основной группе, 2 (4,3%) – в группе сравнения, геморрагический инсульт – 1 (2,6%) в обеих группах и ишемический инсульт – 1 (2,6%) в основной группе. Несмотря на то, что все случаи смерти носили сердечно-сосудистый характер, только в половине случаев они были напрямую связаны с неэффективностью ТЛТ (кардиогенный шок и разрыв миокарда после формирования острой аневризмы левого желудочка). Еще в одном случае фатальный острый разрыв миокарда развился через 5 ч после успешной тромболитической терапии тенектеплазой (снижение сегмента ST на 70% и более через 90 мин), введенной в половинной дозе (15 мг) пациентке 85 лет с передним ИМnST, с массой тела 60 кг и относительно короткой экспозицией симптомов (до 4 ч).

Из нелетальных осложнений чаще всего отмечалось развитие аневризмы левого желудочка, несколько реже – тромбоз его полости, в единичных случаях – рецидивы ИМ. Частота этих осложнений в обеих группах была практически одинаковой. Ни в одной из групп не было отмечено тяжелых кровотечений, требующих переливания компонентов крови, и развития аллергических реакций.

Ограничения исследования. Особенности дизайна настоящей работы и размеры выборок не позволяют сделать окончательное заключение о большей или меньшей эффективности исследуемых препаратов, поскольку для этого необходимо проведение масштабных исследований.

Существенным ограничением работы является необходимость формирования группы тенектеплазы по принципу исторической когорты, и отсутствие возможности оперировать такими показателями, как риск и отношение рисков. Кроме того, несмотря на сопоставимость групп по критериям отбора, полностью не удалось исключить межгрупповые различия по таким показателям, как статус курения, наличие АГ и СД. Различались выделенные группы и по частоте многососудистого атеросклеротического поражения коронарного русла, а также по ряду особенностей введения препаратов: рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа вводилась только в первичных сосудистых центрах и в фиксированной дозе, независимо от возраста, в то время как тенектеплаза – догоспитально или в РСЦ и со снижением дозы вдвое у пациентов 75 лет и старше.

Закключение

В реальной клинической практике Фортелизин® сопоставим с тенектеплазой по эффективности, безопасности и влиянию на развитие осложнений и исходы инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

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

Disclosures. Help to publish of the article provided LLC SupraGen, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351): 13-20.
2. Windecker S., Hernández-Antolín R.A., Stefanini G.G. et al. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines. *EuroIntervention*. 2014;10 Suppl T: T23-31.
3. Cenko E., Ricci B., Kedev S. et al. Reperfusion Therapy for ST-Elevation Acute Myocardial Infarction in Eastern Europe: the ISACS-TC Registry. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2016;2(1):45-51.
4. Alekhan B.G., Abrosimov A.V. The current situation and future of the percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in Russian Federation. *Kompleksnye Problemy Serdechno-sosudistykh Zabolevaniy*. 2013;(1):5-9. (In Russ.) [Алексан Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2013;(1): 5-9].
5. Kashtalap V.V., Zavrylyina I.N., Barbarash O.L. Endovascular revascularization for ST-elevation acute coronary syndrome in Russia: problems and prospects for the further development. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2015;3:5-15 (In Russ.) [Кашталап В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития. *Креативная Кардиология*. 2015;3:5-15].
6. Markin S.S., Semenov A.M., Arzamashev E.V. et al. Fortelyzin in patients with acute myocardial infarction. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal*. 2012;12(1):80-6. (In Russ.) [Маркин С.С., Семенов А.М., Арзамасцев Е.В. и др. Доклиническое и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин. *Медицинский Академический Журнал*. 2012;12(1): 80-6].
7. Oshchepkova E.V., Kolobova I.D., Efremova Y.E. On the session of the chief cardiologist from subjects of Russian Federation June 3, 2016. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016;11(3):4-11. (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Коносова И.Д., Ефремова Ю.Е. О заседании профильной комиссии по кардиологии. *Кардиологический Вестник*. 2016;11(3):4-11].
8. Mazur E.S., Rabinovich R.M., Mazur V.V. et al. The results of use of new native thrombolytic in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):160-5. (In Russ.) [Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В. и др. Результаты применения в реальной клинической практике нового отечественного тромболитического препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(2):160-5].
9. Armstrong P., Gershlick A., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013; 368:1379-87.
10. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
11. Steg P., James S., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
12. Schroder R., Zeymer U., Wegscheider K., Neuhaus K.L. Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 min after start of streptokinase in acute myocardial infarction: a substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 study. *Eur Heart J*. 1999;20:1563-71.
13. Gibson C., Cannon C., Daley W., et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
14. Perez de Prado A., Fernandez-Vazquez F., Cuellas-Ramon J., Gibson C. Coronary Angiography: Beyond Coronary Anatomy. *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*. 2006;59(6):596-608.
15. Yan A.T., Yan R.T., Cantor W.J. et al. TRANSFER-AMI Investigators. Relationship between risk stratification at admission and treatment effects of early invasive management following fibrinolysis: insights from the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Eur Heart J*. 2011;32(16):1994-2002.
16. Sim D.S., Jeong M.H., Ahn Y. et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Investigations. Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9). pii: e003508.
17. ElGuindy A.M. STREAM and FAST-MI - Pharmacoinvasive therapy: A continued role for fibrinolysis in the primary PCI era. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):56-60.
18. Carrillo X., Fernandez-Nofrerias E., Rodriguez-Leor O. et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1034-40.
19. Falcao F.J., Alves C.M., Barbosa A.H. et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment. *Clinics*. 2013;68(12):1516-20.
20. Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Y.V. Pharmacoinvasive reperfusion therapy in treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2013;14(4):50-9. (In Russ.) [Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Фармакоинвазивная реперфузионная терапия в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2013;14(4):50-9].
21. Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Y.V., Kastanyan A.A. In-patient outcomes of pharmacoinvasive reperfusion strategy for ST-elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal*. 2016;(3):101-6. (In Russ.) [Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастаньян А.А. Госпитальные результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;3(131):101-6].
22. Kostogryz V.B. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):51-4. (In Russ.) [Костогрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):51-4].

About the Authors:

Evgeny S. Mazur – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Tver State Medical University

Robert M. Rabinovich – MD, PhD, Head of Cardiology Department with Intensive Care Unit, Tver Regional Clinic Hospital

Vera V. Mazur – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University

Natalia S. Kuznetsova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Tver State Medical University

Elena A. Kudryashova – MD, Cardiologist, Tver Regional Clinic Hospital

Sergey V. Veselov – MD, PhD, Assistant, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Tver State Medical University

Vladimir V. Bobkov – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Management of Regional Vascular Center, Tver Regional Clinic Hospital

Dmitry Yu. Platonov – MD, PhD, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University; Head of Cardiology Department, Tver Regional Clinic Hospital

Сведения об авторах:

Мазур Евгений Станиславович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Тверской ГМУ

Рабинович Роберт Михайлович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии, Областная клиническая больница

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

Кузнецова Наталья Сергеевна – аспирант, кафедра госпитальной терапии, Тверской ГМУ

Кудряшова Елена Александровна – врач кардиолог, Областная клиническая больница

Вeselov Сергей Владимирович – к.м.н., ассистент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Тверской ГМУ

Бобков Владимир Владимирович – к.м.н., зам. главного врача по руководству Региональным сосудистым центром, Областная клиническая больница

Платонов Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, Факультет дополнительного профессионального образования, Тверской ГМУ; зав. кардиологическим отделением, Областная клиническая больница

Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Надежда Алексеевна Захарова^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Александр Васильевич Загребельный¹,
Юлия Владимировна Лукина¹, Михаил Михайлович Лукьянов¹,
Александр Николаевич Воробьев², Александр Николаевич Козминский²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

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., Марцевич С.Ю.,
Толпыгина С.Н.

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

Цель. Изучить практику применения бета-адреноблокаторов (β -АБ) у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при наличии ограничений (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) и противопоказаний (бронхиальная астма – БА) к их назначению в рамках двух амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА.

Материал и методы. Проанализированы данные регистра ПРОФИЛЬ, организованном в специализированном кардиологическом подразделении медицинского исследовательского центра г. Москвы в период с 2011 г. по 2015 г. ($n=1531$) и регистра РЕКВАЗА, в который были включены пациенты, обратившиеся в 3 городские поликлиники г. Рязани с 2012 по 2013 г. ($n=3690$).

Результаты. В регистре РЕКВАЗА проанализировано 279 больных с ХОБЛ (средний возраст 73 года; 59,4% мужчины); в регистре ПРОФИЛЬ – 286 больных с ХОБЛ (средний возраст 66 лет; 50,2% мужчины).

При наличии ХОБЛ в регистре ПРОФИЛЬ β -АБ назначались чаще (51,1%), чем в регистре РЕКВАЗА (31,5%, $p<0,01$), в первую очередь, больным высоким сердечно-сосудистого риска [после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН)].

При БА проанализировано 28 больных в регистре ПРОФИЛЬ (средний возраст 67 лет; мужчины 46,4%) и 188 больных в регистре РЕКВАЗА (средний возраст 64 года; мужчины 16,5%). При наличии БА частота назначения β -АБ снижалась до 28,6% в регистре ПРОФИЛЬ и до 19,1% – в регистре РЕКВАЗА ($p<0,01$).

Наличие ХОБЛ в регистре ПРОФИЛЬ не влияло на назначение β -АБ у больных с ишемической болезнью сердца и анамнезом ИМ; в регистре РЕКВАЗА у больных ХОБЛ назначение β -АБ уменьшалось при ишемической болезни сердца, ИМ и ХСН. При БА вероятность применения β -АБ снижалась в обоих регистрах, кроме лечения артериальной гипертензии.

Заключение. Врачи специализированного учреждения более активно, чем врачи поликлиник назначали β -АБ при ХОБЛ в тех случаях, когда к ним имеются прямые показания (перенесенный ИМ, ХСН), кроме неосложненной артериальной гипертензии. У больных с ССЗ и БА врачи в обоих регистрах старались не назначать β -АБ, кроме лечения неосложненной артериальной гипертензии, где наличие БА часто не учитывалось.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, противопоказания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, регистры.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Воробьев А.Н., Козминский А.Н. Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):469-475. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-469-475>

Clinical Practice of Beta-Blockers Usage in Patients with Cardiovascular and Chronic Respiratory Diseases. Data of Outpatient Registries PROFILE and RECVASA

Sergey Yu. Martsevich¹, Nadezhda A. Zakharova^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Alexander V. Zagrebelsky¹, Yulia V. Lukina¹, Michail M. Loukianov¹,
Alexander N. Vorobyev², Alexander N. Kozminsky²

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

² I.P. Pavlov Rязан State Medical University. Visokovolnaya ul. 9, Ryazan, 390026 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., Martsevich S. Yu., Tolpygina S.N.

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

Aim. To assess the practice of using beta-adrenoblockers (β -AB) in patients with cardiovascular diseases (CVD) in the presence of limitations (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) and contraindications (bronchial asthma – BA) in two outpatient registries PROFILE and RECVASA.

Material and methods. The data of the PROFILE registry organized in the specialized cardiological unit of the medical research center in Moscow from 2011 to 2015 ($n=1531$) were analyzed as well as data of the RECVASA registry included patients who applied to 3 city outpatient clinics in Ryazan from 2012 to 2013 ($n=3690$).

Results. In the RECVASA registry 279 patients had COPD (mean age 73 years; 59.4% males); in the PROFILE registry 286 patients had COPD (mean age 66 years; 50.2% males).

In the presence of COPD in the PROFILE registry, β -AB were prescribed more often (51.1%) than in the RECVASA registry (31.5%, $p<0.01$), primarily to patients with high cardiovascular risk [after myocardial infarction (MI) and in patients with chronic heart failure (CHF)].

In the PROFILE registry 28 patients had BA (mean age 67 years; 46.4% males); in the RECVASA registry – 188 patients (mean age 64 years; 16.5% males). In patients with BA the frequency of β -AB prescription decreased in both registries: 28.6% in the PROFILE registry and 19.1% in the RECVASA registry ($p<0.01$).

In the PROFILE registry the presence of COPD did not influence β -AB administration in patients with ischemic heart disease and MI history; in the RECVASA registry in the presence of COPD the probability of β -AB administration decreased in patients with ischemic heart disease, MI and CHF. In the presence of BA the probability of β -AB administration decreased in both registries in all patients except hypertensive ones.

Conclusion. Physicians of a specialized institution are more active than physicians of outpatient clinics in prescribing β -AB in COPD when direct indications to β -AB are present (previous MI, CHF) except uncomplicated hypertension. In patients with CVD and BA, doctors in both registries try not to prescribe β -AB. However, in uncomplicated hypertension, BA was often not taken into account, while prescribing β -AB.

Keywords: beta-adrenoblockers, contraindications, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, registries.

For citation: Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Lukina Y.V., Loukianov M.M., Vorobyev A.N., Kozminsky A.N. Clinical Practice of Beta-Blockers Usage in Patients with Cardiovascular and Chronic Respiratory Diseases. Data of Outpatient Registries PROFILE and RECVASA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):469-475. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-469-475

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nadezda.a.zakharova@gmail.com

Received / Поступила: 04.08.2017

Accepted / Принята в печать: 14.08.2017

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Они обладают доказанным положительным влиянием на отдаленные исходы ССЗ, в первую очередь, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1,2]. Одновременно они имеют целый ряд противопоказаний и ограничений к использованию. β -АБ не всегда возможно использовать при обструктивных заболеваниях органов дыхания ввиду того, что эти препараты могут приводить к бронхоспазму вследствие блокады β -рецепторов бронхов. Поэтому современные инструкции по применению β -АБ и клинические рекомендации рассматривают хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) как относительное противопоказание и бронхиальную астму (БА) как абсолютное противопоказание для их применения [3-7].

Поскольку ХОБЛ и БА нередко встречаются у больных с ССЗ (в России в 2011 г. было зарегистрировано более 24 млн случаев болезней органов дыхания, при этом болезни сердца и сосудов имели положительную корреляцию с болезнями органов дыхания [8]), представляет интерес изучить насколько практикующие врачи учитывают наличие противопоказаний при назначении β -АБ [9-11].

Цель исследования: изучить практику применения β -АБ у больных с ССЗ при наличии ограничений (ХОБЛ) и противопоказаний (БА) к их назначению в рамках двух амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА.

Материал и методы

Проанализированы данные двух амбулаторных регистров: регистра ПРОФИЛЬ в который вошли пациенты, старше ≥ 18 лет, обратившиеся за консультацией по поводу ССЗ в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра с 2011 по 2015 гг. ($n=1531$); регистра РЕКВАЗА, в который включены пациенты старше ≥ 18 лет с ССЗ [ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, фибрилляция предсердий (ФП), в том числе и различные их сочетания], наблюдавшиеся в трех городских поликлиниках г. Рязани в 2012 и 2013 гг. ($n=3690$) [12-18].

В обоих регистрах фиксировались данные о терапии, в том числе и о назначении β -АБ. В работе использована только ретроспективная часть регистров: информация о назначении β -АБ получена из амбулаторных карт, и в дальнейшем внесена в базу данных каждого регистра.

О наличии ХОБЛ или БА у пациента судили на основании соответствующего диагноза в первичной медицинской документации.

Статистический анализ. Обработка результатов проводилась при помощи SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных методов описательной статистики. Проведен расчет медианы и 25-75-й процентилей (Me [25;75]) при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частот пользовались критерием хи-квадрат (χ^2), χ^2 с поправкой Йейтса, критерия Фишера (для малых групп). Различия считали значимыми при $p<0,05$. Для оценки вероятности назначения β -АБ при ССЗ в зависимости от наличия или отсутствия

в диагнозе ХОБЛ и БА использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

В регистре ПРОФИЛЬ больные с ХОБЛ встречались чаще, чем в регистре РЕКВАЗА (18,7% против 7,6%; $p < 0,01$), с БА, наоборот, чаще в регистре РЕКВАЗА, чем в регистре ПРОФИЛЬ – (5,1% против 1,8%; $p < 0,01$). Пациенты с ХОБЛ в регистре РЕКВАЗА были старше (73 [61;79] лет), чем в регистре ПРОФИЛЬ (66 [58;73] лет). В регистре ПРОФИЛЬ возраст пациентов с БА был выше (67 [58;74] лет), чем в регистре РЕКВАЗА (64 [56;75] лет).

Среди пациентов с ХОБЛ доля мужчин составила в регистре ПРОФИЛЬ 59,4%, в регистре РЕКВАЗА – 50,2%, при БА – 46,4 % и 16,5%, соответственно.

В регистре ПРОФИЛЬ пациентам с ХОБЛ β -АБ назначались чаще (51,1%), чем в регистре РЕКВАЗА (31,5%); при БА частота применения данной группы препаратов снижалась в обоих регистрах до 28,6% и 19,1%, соответственно ($p < 0,01$).

При более детальном анализе назначения β -АБ у больных с разными ССЗ отмечено, что при наличии ХОБЛ в регистре ПРОФИЛЬ они назначались чаще, чем в регистре РЕКВАЗА ($p < 0,01$). За исключением пациентов с неосложненной АГ, существенной разницы в частоте применения данной группы препаратов в обоих регистрах не было выявлено ($p > 0,05$; рис. 1)

Для оценки вероятности назначения β -АБ при ХОБЛ в разных регистрах представлялось необходимым сравнить частоту назначения этих препаратов у больных с наличием и отсутствием ХОБЛ, с этой целью использовалось ОШ.

Как видно на рис. 2, в регистре ПРОФИЛЬ наличие ХОБЛ не влияло на практику применения β -АБ у больных с ИБС, перенесенным ИМ, однако ограничивало их назначение при неосложненной АГ. Противоположная картина наблюдалась в регистре РЕКВАЗА. Наличие ХОБЛ ассоциировалось с уменьшением вероятности назначения β -АБ у больных с ИБС, ИМ и ХСН, но никак не влияло на назначение β -АБ у больных с АГ.

Разницы в выборе конкретного β -АБ внутри группы при сопутствующей ХОБЛ между регистрами не наблюдалось: чаще назначался бисопролол в регистрах ПРОФИЛЬ (56,6%) и РЕКВАЗА (66,7%; $p > 0,05$), затем метопролол (23,6% и 15,4%, соответственно; $p > 0,05$), карведилол или небиволол (10,4% и 16,7%, соответственно; $p > 0,05$). Другие β -АБ (соталол, бетаксолол, пропранолол) составили 9,4% в регистре ПРОФИЛЬ и 1,2% в регистре РЕКВАЗА.

В отличие от ХОБЛ частота назначения β -АБ при БА была очень небольшой в обоих регистрах (рис.3).

Оценка вероятности назначения β -АБ у больных с БА по сравнению с больными без БА с помощью ОШ показала, что в обоих регистрах врачи старались избегать назначения β -АБ при БА, причем, в первую очередь, в



Figure 1. The practice of using beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the CVD registries
 Рисунок 1. Практика применения β -АБ при наличии ХОБЛ в регистрах ССЗ

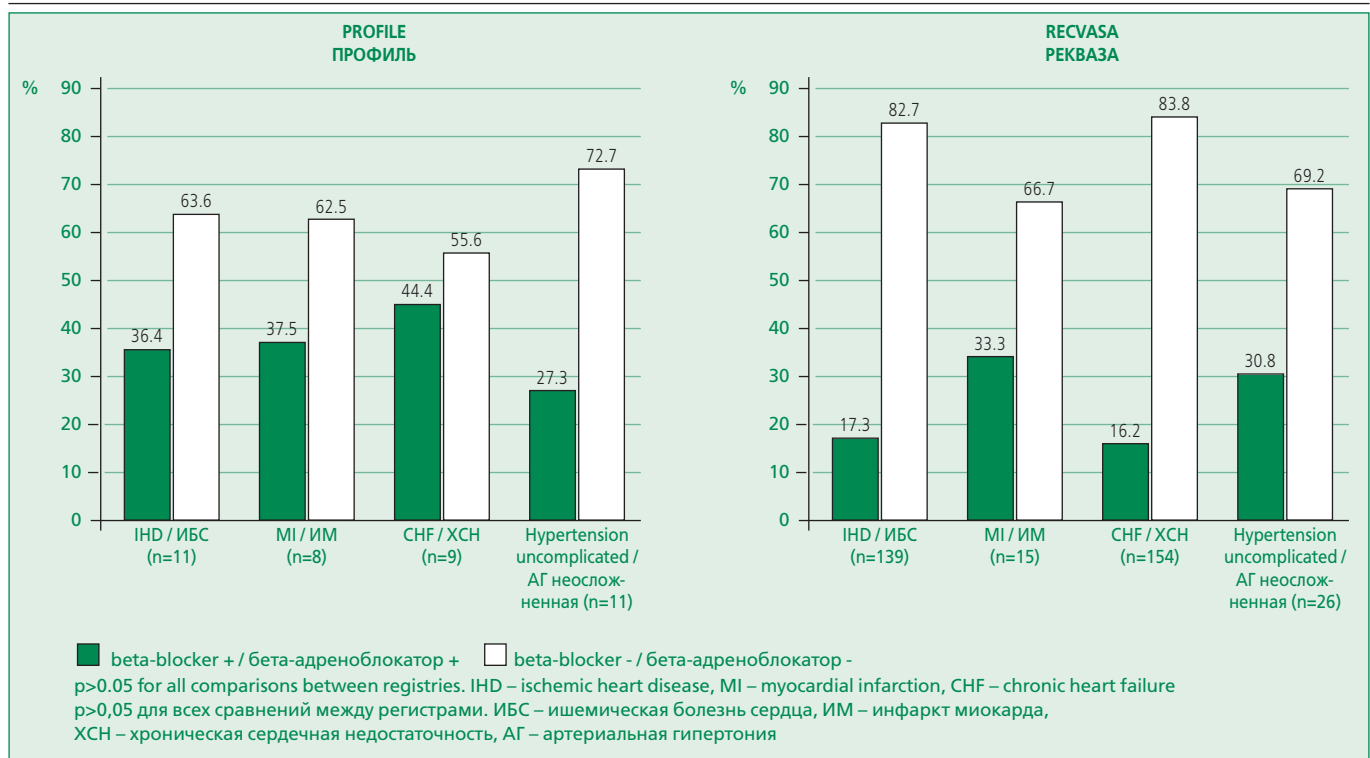


Figure 2. The use of beta-blockers in patients with bronchial asthma in registers of cardiovascular diseases
Рисунок 2. Практика применения β-АБ при наличии БА в регистрах ССЗ

тех случаях, где имелись прямые показания к их назначению (ИБС, ИМ, ХСН; рис. 4). Обращает внимание, что в случае выбора β-АБ для лечения неосложненной АГ, факт наличия БА практически не учитывался в обоих регистрах.

Выбор конкретного препарата из группы β-АБ при наличии БА в обоих регистрах был примерно одинаковым. Наиболее часто назначался бисопролол – 50,0% в регистре ПРОФИЛЬ и 86,1% в регистре

РЕКВАЗА (p<0,05), метопролол – 25,0% и 8,3%, соответственно (p>0,05), карведилол (12,5%) и соталол (12,5%) в регистре ПРОФИЛЬ, карведилол и небиволл (5,6%) в регистре РЕКВАЗА.

Обсуждение

Учет противопоказаний к назначению любого лекарственного препарата является важнейшим элементом лечебной деятельности врача и фактически реа-

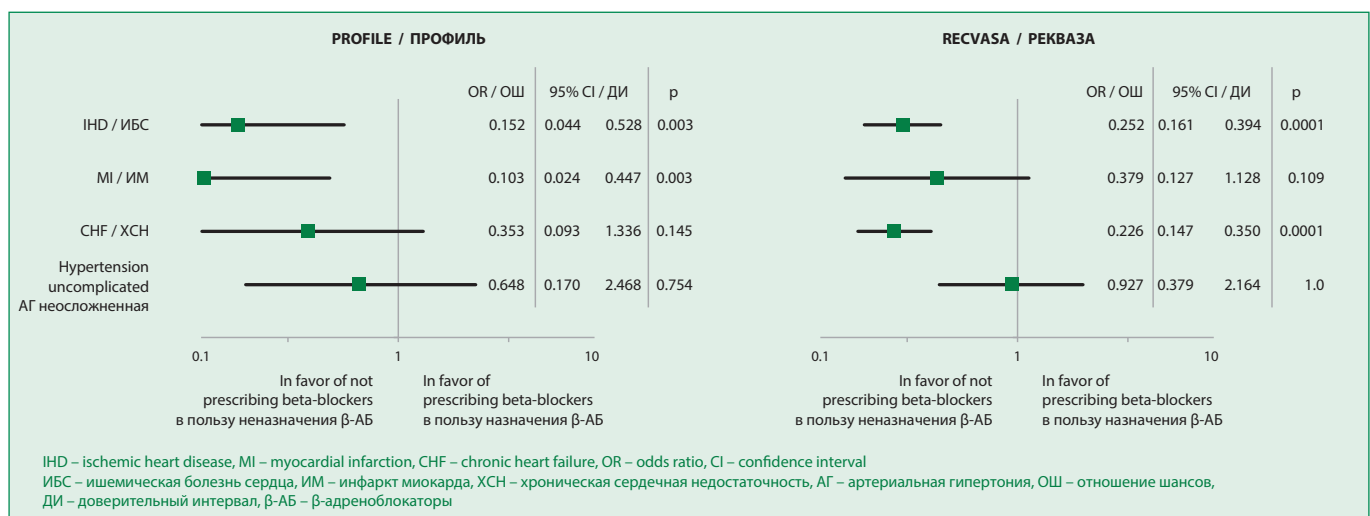


Figure 3. Taking into account the presence of bronchial asthma when prescribing beta-blockers to patients with cardiovascular diseases in the PROFILE and RECVASA registries (odds ratio assessment)
Рисунок 3. Учёт врачами наличия бронхиальной астмы при назначении β-АБ больным с ССЗ в регистрах ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА (оценка с помощью ОШ)

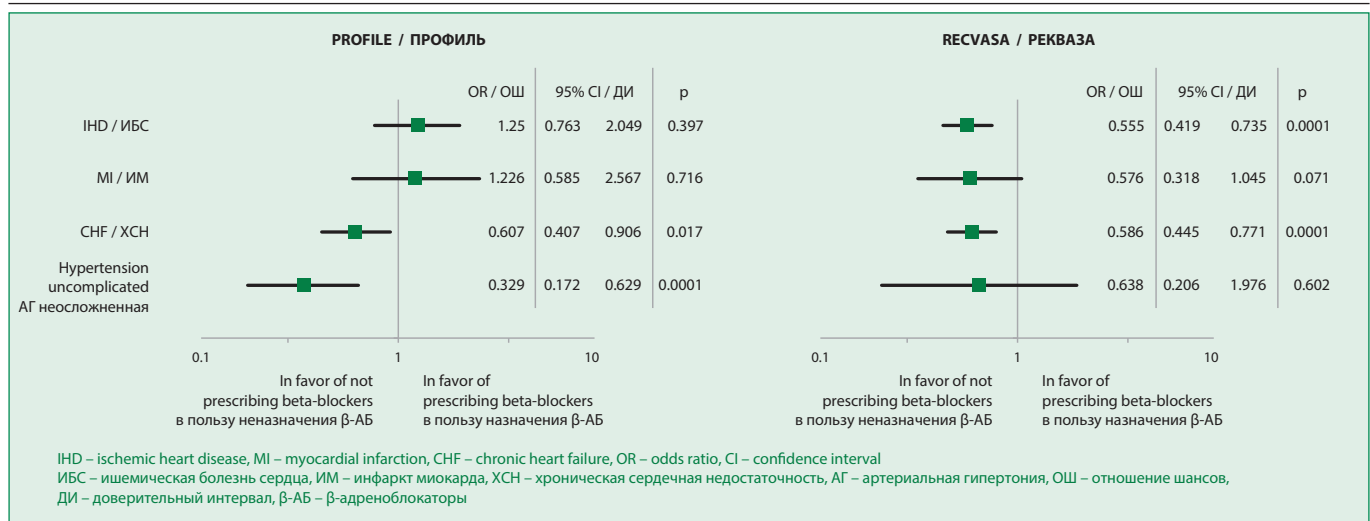


Figure 4. Taking into account the presence of chronic obstructive pulmonary disease when prescribing beta-blockers to patients with cardiovascular diseases in the PROFILE and RECVASA registries (odds ratio assessment)

Рисунок 4. Учёт врачами наличия ХОБЛ при назначении β-АБ больным с ССЗ в регистрах ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА (оценка с помощью ОШ)

лизует один из главных принципов медицины, заложенный Гиппократом: "Прежде всего не навреди" (Primum non nocere). β-АБ в известной степени являются уникальными препаратами: в целом ряде ситуаций они доказали способность улучшать исходы заболевания, продлевая жизнь больных, причем в некоторых случаях в этом отношении им нет альтернативы. Последнее касается, в первую очередь, больных с ХСН, а также больных, перенесших ИМ (правда в последнем случае вместо них допускается назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция, однако, с целым рядом оговорок и невысоким уровнем доказательности) [19]. С другой стороны, β-АБ имеют достаточно большой спектр противопоказаний (как абсолютных, так и относительных), в первую очередь, связанных с заболеваниями легких [5, 7]. Поэтому, сталкиваясь с больным с сочетанной патологией, врач всегда становится перед трудным выбором, пытаясь соотнести пользу от назначения β-АБ такому больному с потенциальным риском спровоцировать осложнения со стороны легких.

В настоящем исследовании мы попытались сравнить тактику назначения β-АБ коморбидным больным (с наличием ССЗ и заболеваний легких) на примере двух амбулаторных регистров – РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ. Главное различие между этими регистрами в том, что в первом оценивались назначения, сделанные врачами районных поликлиник, во втором – назначения, сделанные врачами специализированного кардиологического научного центра [20, 21]. В зарубежной литературе проводилось несколько исследований на базе регистров у больных с ХОБЛ после перенесенного ИМ или с наличием ХСН по изучению назначения β-АБ [22, 23]. Схожие результаты в отношении практики применения

β-АБ при ХОБЛ и БА получены в исследовании CLARIFY [24]. В доступной российской литературе исследований подобного рода нам не встретилось.

Ранее было показано, что β-АБ в целом чаще назначались в регистре ПРОФИЛЬ, чем в регистре РЕКВАЗА, особенно при наличии прямых показаний, т.е. у больных с перенесенным ИМ и ХСН [20].

Как показало наше исследование, врачи специализированного кардиологического научного центра, по-видимому, более реально осознававшие последствия не назначения β-АБ больным высокого сердечно-сосудистого риска (в первую очередь, перенесших ИМ или имевших ХСН), делали все возможное, чтобы назначить β-АБ при наличии относительных противопоказаний к ним (ХОБЛ). В тех же случаях, когда β-АБ могли быть заменены какими-либо другими препаратами (например, при неосложненной АГ), врачи специализированного кардиологического научного центра чаще предпочитали назначить препарат, не относящийся к группе β-АБ.

Врачи районной поликлиники, скорее всего, назначая β-АБ коморбидным больным, действовали по шаблону, одинаково часто назначая их больным с разными ССЗ, не выделяя среди них тех, которые от назначения β-АБ могли получить максимальную пользу, т.е. больных, перенесших ИМ, и больных с ХСН. Характерно, что врачи поликлиник назначали β-АБ больным с АГ так же часто, как и больным с ИБС и ХСН.

Наличие абсолютных противопоказаний (БА), как правило, являлось барьером к назначению β-АБ всем категориям больных, кроме АГ, в обоих регистрах: частота назначения β-АБ в регистре РЕКВАЗА и регистре ПРОФИЛЬ при БА была небольшой у больных со

всеми видами ССЗ. Тем не менее, некоторые больные, в большей степени с неосложненной АГ, с официально установленным диагнозом БА все же получали β -АБ, что является прямым нарушением официальных инструкций по применению β -АБ и современных клинических рекомендаций [25, 26]. Возможно, в ряде случаев БА имела благоприятное течение, либо находилась в стадии ремиссии, однако, это не было отражено в первичной медицинской документации и не могло служить оправданием назначения β -АБ при наличии абсолютных противопоказаний.

Заключение

Таким образом, врачи специализированного кардиологического научного центра, более активно, чем врачи поликлиник, назначали β -АБ при сопутствующей ХОБЛ (относительном противопоказании) в тех случаях, когда эти препараты потенциально могли максималь-

но благоприятно повлиять на отдаленные исходы болезни и тогда, когда β -АБ не было альтернативы. В тех случаях, когда β -АБ могли быть заменены на другие препараты (например, при АГ), врачи специализированного кардиологического научного центра (в отличие от врачей поликлиник) старались найти замену β -АБ в виде препаратов других групп. Абсолютные противопоказания к β -АБ в виде БА, по данным обоих регистров, как правило, заставляли врачей не использовать β -АБ, однако, в отдельных случаях, особенно у больных с АГ, эти препараты все же назначались.

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 PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e137-61.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
4. 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.
5. Uk J.M., Uk H.D., Poland M.T., et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(15):1341-62.
6. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):e139-228.
7. Opie L.H., Gersh B.J. Drug for the heart 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
8. Boytsov S.A., Chuchalin A.G. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines. 2013. Available at: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika_khronicheskikh_neinfekcionnykh_zabolevaniy.pdf. Checked by 08/17/2012. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. 2013. Доступно на: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika_khronicheskikh_neinfekcionnykh_zabolevaniy.pdf. Проверено 17.08.2017].
9. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-32.
10. Menezes A.M.B., Perez-Padilla R., Jardim J.R.B., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81.
11. The top 10 causes of death. Fact sheet, Updated January 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
12. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Experience of studying atrial fibrillation on the basis of the register PROFILE. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2014;13(2):35-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(2):35-9].
13. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., Zakharova A.V. Assessment of adherence to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):625-30. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):625-30].
14. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the dynamics of prescribing antithrombotic agents in patients with atrial fibrillation according to the data of the PROFILE register. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(1):35-40. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Оценка динамики назначения анти тромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):35-40].
15. Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V., et al. Undesirable effects of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 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):306-13].
16. Zagrebelsky A.V., Martsevich S.Yu., Loukianov M.M., et al. Assessment of the quality of prescription of antihypertensive drugs for patients with arterial hypertension who do not have a combined cardiovascular pathology within the RECVASA outpatient registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):378-83. (In Russ.) [Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Оценка качества назначения антигипертензивных препаратов больным артериальной гипертензией, не имеющих сочетанной сердечно-сосудистой патологии, в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):378-83].
17. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. Registry of cardiovascular diseases (RECVASA): diagnostics, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in conditions of real outpatient and polyclinic practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2014;13(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;13(6):44-50].
18. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. RECVASA outpatient registry: data from prospective observation, risk assessment and outcomes in patients with cardiovascular diseases. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(1):53-62. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):53-62].
19. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., et al. Efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(5):2-72. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(5):2-72].
20. Martsevich S.Yu., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., et al. Study of the practice of prescribing beta-blockers and its correspondence to modern clinical recommendations within the framework of two outpatient registers of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):260-4. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П., и др. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):260-4].
21. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Zagrebelsky A.V., et al. Combined antihypertensive therapy in real clinical practice. Focus on fixed combinations of antihypertensive drugs (according to the data of RECVASA and PROFILE outpatient registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(3):323-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., и др. 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):323-9].

22. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K., et al. Effect of beta blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ*. 2013;347:f6650.
23. Lipworth B., Skinner D., Devereux G., et al. Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2016;102(23):1909-14.
24. Tendera M., Fox K., Ferrari R., et al. Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):119-24.
25. Order 520n from 15.07.2016 of the Ministry of Health of the Russian Federation. On the approval of criteria for assessing the quality of care. 2016. Available at: <https://minjust.consultant.ru/documents/20356?items=1&page=1>. Checked by 08/17/2012. (In Russ.) [Приказ 520н от 15.07.2016 МЗ РФ. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи. 2016. Доступно на: <https://minjust.consultant.ru/documents/20356?items=1&page=1>. Проверено 17.08.2017].
26. Federal Law "On the circulation of medicines" of 12.04.2010 №61-FZ. Available at: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Checked by 08/17/2012. (In Russ.) [Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 №61-ФЗ. Доступно на: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Проверено 17.08.2017].

About the Authors

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

Nadezhda A. Zakharova – MD, Junior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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

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

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

Сведения об авторах:

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

Захарова Надежда Алексеевна – м.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

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

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

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с., отдел

клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

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

Козминский Александр Николаевич – ассистент, центр

симуляционного обучения, РязГМУ им. академика И.П. Павлова

Встречаемость метаболического синдрома и его влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой

Ирина Игоревна Польская*, Ирина Михайловна Марусенко,
Татьяна Ивановна Кулагина, Наталья Николаевна Везикова

Петрозаводский государственный университет

Россия, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

Цель. Изучить распространенность метаболического синдрома (МС) и суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с подагрой в зависимости от наличия МС.

Материал и методы. В исследование включено 56 пациентов (82% мужчин и 18% женщин) с верифицированной первичной хронической подагрой и МС (основная группа). Средний возраст составил $53,3 \pm 10,9$ года; медиана длительности подагры – 5,74 (2,0-8,5) лет. В основной группе преобладали мужчины (82%). Группа сравнения – 30 пациентов с МС, не страдающих подагрой и другими воспалительными заболеваниями. Среди обследованных также преобладали мужчины (73,3%). Средний возраст составил $55,3 \pm 12,5$ лет. Для всех пациентов проводилась оценка параметров МС, определение уровня мочевой кислоты, креатинина, гликемии натощак, определялись показатели липидного спектра [общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)], количественное измерение высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови высокочувствительным иммунометрическим тестом. Рассчитан суммарный риск ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM.

Результаты. Встречаемость артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии была одинаковой в сравниваемых группах пациентов с МС независимо от наличия подагры ($p < 0,001$). Снижение уровня ХС ЛПВП было более характерно для больных основной группы в сравнении с больными с изолированным МС (50% против 23,3%; $p < 0,01$). Суммарный риск ССЗ у пациентов основной группы был значимо выше в сравнении с группой изолированного МС (SCORE: 7,05% [3,84-9,03%] против 2,73% [1,71-4,97%], $p < 0,01$; PROCAM: 13,2% [6,55-23,0%] против 11,75% [7,0-17,5%], $p < 0,05$). Наиболее сильные положительные связи были выявлены между значениями риска по шкале PROCAM и уровнем мочевой кислоты у пациентов обеих сравниваемых групп (коэффициенты корреляции 0,13 и 0,25, соответственно).

Заключение. Выявлена высокая распространенность основных факторов риска у пациентов с подагрой. Основной вклад в увеличение риска ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM вносят уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. Более высокий риск ССЗ по шкале SCORE был выявлен у пациентов с подагрой в сочетании с МС по сравнению с пациентами с изолированным МС ($p < 0,01$). Данный факт позволяет предположить, что именно совокупность метаболических нарушений, развивающихся как при подагре, так и при МС, обеспечивают повышение суммарного риска ССЗ.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, гиперурикемия, высокочувствительный С-реактивный белок, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Польская И.И., Марусенко И.М., Кулагина Т.И., Везикова Н.Н. Встречаемость метаболического синдрома и его влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):476-481. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-476-481>

Occurrence of the Metabolic Syndrome and its Effect on Cardiovascular Risk in Patients with Gout

Irina I. Polskaya*, Irina M. Marusenko, Tatyana I. Kulagina, Natalia N. Vezikova

Petrozavodsk State University. Lenina prosp. 33, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185000 Russia

Aim. To study the prevalence of metabolic syndrome (MS) and total risk of cardiovascular diseases (CVD) in patients with gout depending on the presence of MS.

Material and methods. 56 patients (aged 53.3 ± 10.9 years; men 82%) with verified primary chronic gout [median disease duration 5.7 (2.0-8.5) years] and MS (the main group) were included into the study. The control group included 30 patients (aged 55.3 ± 12.5 years; men 73.3%) with MS without gout and other inflammatory diseases. The following parameters were evaluated in all patients: MS characteristics, serum uric acid, creatinine, fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), and high-sensitivity C-reactive protein. The total risk of CVD was calculated by the SCORE and PROCAM scales.

Results. The incidence of arterial hypertension and hypertriglyceridemia was similar in the compared groups of patients with MS regardless of the presence of gout ($p < 0.001$). Reduction in HDL cholesterol level was more typical for patients in the main group compared to patients with isolated MS (50% vs 23.3%; $p < 0.01$). The total CVD risk was significantly higher in the patients of the main group compared to the patients with isolated MS [SCORE: 7.05 (3.84-9.03) vs 2.73 (1.71-4.97), $p < 0.01$; PROCAM: 13.2 (6.55-23.0) vs 11.75 (7.0-17.5), $p < 0.05$]. The strongest positive associations were found between the risk values on the PROCAM scale and the uric acid levels in the patients of both compared groups: correlation coefficients 0.13 and 0.25 in the patients of the main group and in patients with isolated MS, respectively.

Conclusion. A high prevalence of the main risk factors in patients with gout was revealed. Serum levels of total cholesterol, LDL-C cholesterol and triglycerides made the main contribution to the increase in CVD risk according to SCORE and PROCAM scales. A higher CVD risk on the SCORE scale was found in patients with gout in combination with MS compared to patients with isolated MS ($p < 0.01$). This fact indicates that namely a complex of metabolic disorders, developing both in gout and in MS, provides increase in the total CVD risk.

Keywords: gout, metabolic syndrome, hyperuricemia, high-sensitivity C-reactive protein, cardiovascular risk.

For citation: Polskaya I.I., Marusenko I.M., Kulagina T.I., Vezikova N.N. Occurrence of the Metabolic Syndrome and its Effect on Cardiovascular Risk in Patients with Gout. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):476-481. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-476-481

Received / Поступила: 19.01.2017

Accepted / Принята в печать: 12.05.2017

*Corresponding Authors (Автор, ответственный за переписку):

irina_polskaya82@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 38% всех случаев смерти в Северной Америке и самой частой причиной смерти европейских мужчин в возрасте менее чем 65 лет, и второй по частоте причиной смерти у женщин. Оценка и модификация корректируемых факторов риска ССЗ [артериальной гипертензии (АГ), ожирения, курения] эффективно уменьшает риск сердечно-сосудистых событий. Метаболический синдром (МС), также известный как синдром X или синдром инсулинорезистентности, является сочетанием различных расстройств обмена веществ, каждое из которых является независимым фактором риска для ССЗ. Наличие МС связано с повышенным риском ССЗ и сахарным диабетом 2 типа. Идентификация МС в комбинации с оценкой 10-летнего риска ССЗ может использоваться для выделения групп пациентов, которые нуждаются не только в модификации образа жизни, но и требуют специфической медикаментозной терапии.

Ревматологические пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями имеют высокий риск ССЗ, а также более высокую заболеваемость и смертность от них. МС может обеспечивать дополнительную связь между ускоренным атеросклерозом и воспалением при этих заболеваниях.

Еще в 1988 г. Ревен определил инсулинорезистентность как центральный механизм сахарного диабета 2 типа, АГ, ишемической болезни сердца [1]. В последующие годы изучена связь между инсулинорезистентностью, отдельными метаболическими нарушениями и их вклад в риск ССЗ [2-4]. МС рассматривается как независимый фактор риска ССЗ и атерогенеза за счет увеличения свободных жирных кислот, триглицеридов, снижения уровней холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина В, абдоминального ожирения, ИР, нарушений углеводного обмена и АГ [5-11]. В настоящее время существуют три основные дефиниции МС, предложенные «Всемирной Организацией Здравоохранения», «Национальной Образовательной Программой по Холестерину» (оригинальные и модифицированные) и критерии «Международной Федерации Диабета».

Хотя эти критерии широко распространены, до сих пор ведутся дебаты относительно отдельных из них. Так, наибольшую критику вызывает снижение критерия абдоминального ожирения для мужчин – окружность талии со 102 см до 94 см в рекомендациях Международной Федерации Диабета [12]. Как выяснилось, данное занижение показателей привело к увеличению числа пациентов с МС в эпидемиологических исследованиях, в то время как частота ССЗ и, что более важно, смертность от ССЗ значительно выше именно среди пациентов с окружностью талии более 102 см, чем более 94 см [13-17].

В настоящее время в России приняты рекомендации ВНОК по диагностике и лечению МС, при этом для постановки диагноза применяются именно критерии Международной Федерации Диабета с некоторыми дополнениями [18].

В конце XX века с учетом основных приоритетов современной медицины по борьбе с ССЗ вновь возник интерес к изучению взаимосвязи между подагрой и АГ, почечной недостаточностью и кардиоваскулярной патологией. В 2007 г. Н. К. Choi и соавт. [19] на основании обзора данных NHANES III оценили взаимосвязь МС и подагры. Так, МС был выявлен у 62,8% пациентов с подагрой и только у 25,4% без данного заболевания, при этом распространенность МС была, главным образом, связана с высокой выявляемостью АГ, избытком массы тела и диабета у больных. Кроме того, распространенность МС увеличивалась с возрастом пациентов, и составила 70% в группе пациентов старше 40 лет.

В одном из исследований Н.Г. Yoo и соавт. [20] показали, что частота выявления инсулинорезистентности среди больных с подагрой на 35% выше, чем в группе пациентов без нее.

Помимо очевидной связи МС и синдрома инсулинорезистентности с подагрой в последнее десятилетие довольно широко изучается связь гиперурикемии с отдельными компонентами МС. В первую очередь интересна взаимосвязь АГ и гиперурикемии. Так, АГ является у 20-50% пациентов с подагрой, при этом среди 20-40% больных АГ наблюдается подагрический артрит [21]. Мочевая кислота, во-первых, может вызывать прямую стимуляцию ренин-ангиотензиновой системы в почках, во-вторых – ингибирует сосудистый синтез NO, являющийся потенциальным вазодилататором, в-третьих – стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, тем самым усиливая вазоконстрикцию, в-четвертых – вызывает повреждение почек (интерстициальный нефрит или повреждение канальцев), косвенно приводя к развитию АГ [22-25].

Таким образом, роль гиперурикемии в развитии АГ несомненна, однако изучение этой проблемы требует проведения более масштабных исследований среди пациентов с эссенциальной АГ и подагрой для решения вопроса о необходимости коррекции гиперурикемии при отсутствии подагрического артрита.

Помимо влияния гиперурикемии на формирование коронарного атеросклероза в ряде исследований показана тесная связь данного фактора с развитием атеросклеротического поражения сонных артерий, инсультом, преэклампсией и сосудистой деменцией [26, 27].

Таким образом, проблема изучения роли гиперурикемии и МС в развитии и прогрессировании ССЗ является весьма актуальной.

Цель исследования: изучить распространенность МС у пациентов с подагрой, и суммарный риск ССЗ у пациентов с подагрой в зависимости от наличия МС.

Материал и методы

Нами были исследованы основные компоненты МС, такие как АГ, ожирение, нарушение углеводного обмена и липидного спектра у пациентов с подагрой и в группе контроля (МС без подагры). В исследование включено 86 больных. В основную группу включались пациенты с первичной хронической подагрой, диагностированной на основании классификационных критериев S. Walles [28], и МС, установленным по критериям ВНОК (n=56). В основной группе преобладали мужчины (82%; n=46), средний возраст больных составил 53,3±10,9 года, медиана длительности заболевания на момент обращения составила 5,7 [2,0-8,5] лет. Группа сравнения была сформирована из 30 добровольцев с МС без подагры и другого иммуновоспалительного процесса. Среди обследованных лиц контрольной группы также преобладали мужчины (73,33%; n=22), средний возраст пациентов составил 55,3±12,5. Таким образом, основная группа и группа сравнения не имели значимых различий по возрасту и полу (во всех группах преобладали мужчины, средний возраст больных >50 лет).

Для всех пациентов проводилась оценка параметров метаболического синдрома, определение уровня мочевой кислоты, креатинина, гликемии натощак, определялись показатели липидного спектра: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), количественное измерение высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови высокочувствительным иммунометрическим тестом. Рассчитан суммарный риск ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM.

Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Проведению статистического анализа предшествовала проверка количественных признаков на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистический анализ проводился непараметрическими методами – сравнение методом Манна-Уитни (для 2 независимых групп) и анализ корреляции параметрическим методом.

Результаты

Согласно рекомендациям Международной федерации по диабету в качестве основного критерия МС рассматривается абдоминальное ожирение. Вес пациентов основной группы составил от 71,0 до 170,0 кг, контрольной группы – от 82,0 до 106,0 кг.

В основной группе величина индекса массы тела (ИМТ) колебалась от 23,0 до 52,0 кг/м², в группе изолированного МС – от 29,05 до 40,39 кг/м². Ключевые антропометрические параметры у больных сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Масса тела в группе больных с МС без подагры оказалась значимо ниже таковой в основной группе (p<0,05).

Ожирение (ИМТ≥30 кг/м²) в основной группе наблюдалось у 38 (67,85%) больных, в остальных случаях констатирован избыток массы тела. Распределение пациентов по степеням ожирения произошло следующим образом: ожирение I степени – у 26 (46,4%) больных, II степени – у 8 (14,3%), III степени – у 4 (7,1%).

В группе сравнения без подагры ожирение выявлено у 18 (60,00%) больных: I степень ожирения определена у 15 (50,0%) пациентов, II степень – у 2 (6,7%), III степень – у 1 (3,3%) больного.

Абдоминальный тип ожирения (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин), одинаково часто выявлялся у пациентов с избытком массы тела в основной группе и группе МС без подагры. Необходимо отметить, что ожирение II и III степени чаще диагностировалось у пациентов с подагрой – 14,3% и 7,17% в сравнении с 6,7% и 3,3% для больных без подагрического артрита.

Распространенность дополнительных признаков МС была высокой в обеих сравниваемых группах и представлена в табл. 2.

Таким образом, АГ и гипертриглицеридемия выявлялись у пациентов с МС независимо от наличия подагры (p<0,001). Снижение уровня ХС ЛПВП было более характерно для больных основной группы в сравнении с больными с изолированным МС (p<0,01).

Как минимум один дополнительный признак МС был выявлен у всех обследованных больных. У 13 (23,2%) пациентов основной группы и 1 (3,3%) – группы МС без подагры были выявлены все 5 дополнительных признаков. У пациентов основной группы чаще выявлялось

Table 1. Anthropometric parameters of patients of the compared groups

Таблица 1. Антропометрические параметры больных сравниваемых групп

Параметр	Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=30)
Вес, кг	96,0 [85,5-109,0]	90,0 [85,0-94,0]*
ИМТ, кг/м ²	31,0 [29,0-34,25]	30,7 [29,39-32,78]
ОТ (мужчины), см	98 [95,0-102,0]	96,0 [94,0-100,0]
ОТ (женщины), см	88 [86,0-90,0]	86,5 [83,0-90,0]
*p<0,05 по сравнению с основной группой		
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии		

Table 2. The frequency of additional signs of metabolic syndrome in the study groups
Таблица 2. Частота выявления дополнительных признаков МС в исследуемых группах

Признак	Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=30)
АД≥140/90 мм.рт.ст., n (%)	56 (100)	28 (93,3)
ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	53 (94,6)	28 (93,3)
ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л для мужчин или <1,2 ммоль/л для женщин, n (%)	28 (50,0)	7 (23,3)**
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	44 (78,6)	24 (80,0)
НТГ/гипергликемия натощак, n (%)	26 (46,4)	11 (36,7)

**p<0,01 по сравнению с основной группой

АД – артериальное давление, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

Table 3. Cardiovascular risk according to SCORE and PROCAM scales in the patients of the studied groups
Таблица 3. Риск ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM у пациентов изучаемых групп

Шкала	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=23)
SCORE, %	7,05 [3,84-9,03]	2,73 [1,71-4,97]**
PROCAM, %	13,2 [6,55-23,0]	11,75 [7,0-17,5]*

*p<0,05; **p<0,01 по сравнению с основной группой

более 3-х дополнительных признаков МС в сравнении с группой МС без подагры: 28 (50,0%) и 10 (33,3%) больных, соответственно.

Также в рамках исследования для всех пациентов без ССЗ – 68 человек, был оценен индивидуальный риск развития ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM. Все пациенты в обеих сравниваемых группах были старше 40 и моложе 65 лет. К основным оцениваемым факторам риска, исходя из рекомендации для данных шкал, явились возраст и пол пациентов, курение, уровень систолического АД, наличие сахарного диабета, наследственный анамнез ранних ССЗ, а также уровни ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ. Значения SCORE и PROCAM у пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 3.

Суммарный риск ССЗ по шкале SCORE у пациентов основной группы был значимо выше в сравнении с группой изолированного МС (p<0,01 для SCORE и p<0,05 для PROCAM). Таким образом, наличие подагры у пациентов с МС увеличивает риск ССЗ по оценочным шкалам, что может быть обусловлено нарушениями липидного обмена, возникающими у данных больных и тесно коррелирующими с выраженностью гиперурикемии.

При оценке частоты встречаемости сосудистых событий (ишемическая болезнь сердца, острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность), а также сахарный диабет 2 типа было выявлено, что данная патология преобладает у пациентов группы подагры в сочетании с МС. Так, ИБС была выявлена у 9 (16,1%), среди них у 3-х (5,4%)

больных в анамнезе имелся инфаркт миокарда (ИМ). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе имело место у 2 (3,6%) пациентов. Сахарный диабет 2 типа при первичном осмотре отмечен у 9 (16,1%) пациентов, при этом медикаментозную терапию получали только двое.

В группе МС без подагры у 11 (36,7%) человек выявлялись различные нарушения углеводного обмена, в том числе у 2 (6,7%) – сахарный диабет 2 типа, ИБС констатирована у 7 (23,3%) больных. Пациентов с указанием на ОНМК в анамнезе не было.

Как известно, метаболические нарушения, развивающиеся при подагре вследствие гиперурикемии и синдрома инсулинорезистентности, в особенности, наиболее важные из них – АГ, нарушения липидного и углеводного обмена, ожирение – тесно ассоциированы с атеросклерозом и рассматриваются как независимые факторы риска ССЗ. Данный факт, несомненно, обязывает расценивать подагру как общемедицинскую проблему, для которой характерен высокий риск фатальных сердечно-сосудистых катастроф, связанных с атеросклерозом.

Учитывая связь отдельных показателей липидного обмена, а так же АГ и возраста с уровнями вч-СРБ и мочевой кислоты у пациентов с подагрой, проведена оценка корреляций данных показателей со значениями суммарного риска ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM. Средние уровни вч-СРБ для пациентов основной группы составили 2,98 [1,45-5,85] мг/л, для группы сравнения – 1,69 [1,13-2,3] мг/л. Основные корреляции представлены в табл. 4.

Невысокие значения коэффициентов корреляции, вероятно, обусловлены небольшим числом выборки больных и отражают довольно слабые связи между изучаемыми параметрами. При этом наиболее сильные положительные связи были выявлены между значениями риска по шкале PROCAM и уровнем мочевой кислоты у пациентов обеих сравниваемых групп. Данная закономерность наиболее вероятно объясняется влиянием уровня мочевой кислоты на концентрацию ТГ вне зависимости от наличия МС или подагры у обследо-

Table 4. A correlation coefficient of total cardiovascular risk on SCORE and PROCAM scales with levels of uric acid and hs-CRP in patients of the compared groups

Таблица 4. Коэффициент корреляции суммарного риска ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM с уровнями мочевой кислоты и вч-СРБ у пациентов сравниваемых групп

Шкала	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=23)	
	Мочевая кислота	вч-СРБ	Мочевая кислота	вч-СРБ
SCORE	0,05	0,02	-0,21	0,04
PROCAM	0,13	0,14	0,25	-0,2

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ванных пациентов. В свою очередь повышение ТГ значительно увеличивает риск ССЗ по шкале PROCAM ($p < 0,01$). Так, в проведенном исследовании выявлена высокая распространенность основных факторов риска у пациентов с подагрой. Основной вклад в увеличение риска ССЗ по шкалам SCORE и PROCAM вносят уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, концентрация которых, в свою очередь, значительно выше при более высоких суммарных значениях рисков ССЗ, рассчитанных по оценочным шкалам.

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает достаточно высокую распространенность метаболического синдрома у пациентов с подагрой. В исследовании в основную группу включались только пациенты с подагрой и МС, что составило приблизительно 60% от всех скринированных больных подагрой, что в целом соответствует большинству литературных данных. Так, Н.К. Choi и соавт. [19] показали, что распространенность данной патологии у пациентов с подагрой составляет 62,8%, по результатам Vazquez-Mellado с соавт. [29] – 82%.

Среди дополнительных признаков метаболического синдрома у пациентов с подагрой по данным проведенного исследования выявлялась АГ (100%) и гипертриглицеридемия (78,6%). Полученные данные сопоставимы с результатами исследования Y.H. Rho и соавт. [30], а также значениями, полученными в Научно-исследовательском институте ревматологии [2], но несколько ниже, чем в исследовании Vazquez-Mellado [29].

В исследовании G. Zuliania [31] была проведена оценка взаимосвязи повышенного уровня вч-СРБ, маркера воспаления «low grade» и МС среди 1044 больных в возрасте старше 65 лет. В целом МС был выявлен у 31% обследованных, при этом уровень вч-СРБ оказался значительно выше ($p < 0,001$) в группе МС. По нашим результатам при исследовании сывороточного уровня вч-СРБ у пациентов основной группы данный показатель составил 2,98 (1,45-5,85) мг/л и также был значительно выше, чем в группе изолированного МС – 1,69 [1,13-2,3] мг/л ($p < 0,01$).

Наши данные также выявляют высокую распространенность ССЗ среди пациентов с подагрой – 19,6%, что, однако, несколько ниже, чем в исследовании Н. J. Janssens [32]. При этом интересным представляется тот факт, что данный показатель оказался сравним с таковым для пациентов с МС без подагры, что, по-видимому, может быть объяснено малой численностью выборки.

Что касается дополнительных признаков МС и общепринятых факторов риска ССЗ, то данные настоящего исследования также несколько отличаются от результатов описанного выше исследования. По нашим данным артериальная гипертензия выявлена у 100% больных подагрой и у 93,3% пациентов с МС без подагры, ожирение у 67,9% и 60% обследованных, соответственно. Данный показатель значительно выше, чем в известных эпидемиологических исследованиях и, вероятнее всего, обусловлен тем, что нами, в отличие от работы Н. J. Janssens, изучались только пациенты с метаболическим синдромом.

Что касается распространенности сахарного диабета 2 типа, то в этом случае наши данные сопоставимы с данными литературы и выявляют приблизительно 3-х кратное преобладание данной патологии у пациентов с подагрой.

При оценке суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний максимальные значения рисков были получены для больных подагрой в сочетании с МС (SCORE – 7,05% [3,84-9,03%]; PROCAM – 13,2% [6,55-23,0%]), что делает полученные данные сопоставимыми с результатами исследования E. Krishnan и соавт., опубликованного в 2008 г. [33].

Заключение

Таким образом, пациенты с хроническими ревматическими заболеваниями, в том числе страдающие подагрой имеют повышенный риск заболеваемости и смертности от ССЗ. Среди них выявляется высокая распространенность традиционных факторов риска и МС. Эти данные позволяют предположить, что хроническое воспаление можно рассматривать как один из ключевых моментов, вносящих вклад в развитие МС и прогрессирование атеросклероза. Агрессивное лечение основного заболевания и коррекция воспаления,

а также устранение традиционных факторов риска могут уменьшить заболеваемость и смертность ССЗ. Оценка критериев МС наряду с оценкой 10-летнего риска ССЗ должна применяться для того, чтобы идентифицировать пациентов, нуждающихся в модификации образа жизни и/или лекарственной терапии.

References / Литература

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
2. Barskova V.G., Yeliseyev M.S., Nasonov E.L., et al. Syndrome of insulinoreistance at sick of a gout and its influence on formation of clinical features of illness. *Ter Arkhiv*. 2004;76(5):51-6. (In Russ.) [Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л., и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. *Тер архив*. 2004;76(5):51-6].
3. Despres J.P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7122): 881-7.
4. Sidiropoulos P.I., Karvounaris S.A., Boumpas D.T. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthr Res Ther*. 2008;10:207-16.
5. Demidova T.J., Selivanova A.V., Ametov A.S. Role of a fatty fabric development of metabolic infringements in 2 types sick of a diabetes in a combination to adiposity. *Ter Arkhiv*. 2006;78(11):39-44. (In Russ.) [Демидова Т.Ю., Селиванова А.В., Аметов А.С. Роль жировой ткани развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением. *Тер Архив*. 2006;78(11):39-44].
6. Dorodnina E.F., Pugacheva T.A., Medvedeva I.V., et al. Metabolic syndrome. *Ter Arkhiv*. 2002;74(10):7-12. (In Russ.) [Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведьева И.В. и др. Метаболический синдром. *Тер Архив*. 2002;74(10):7-12].
7. Mamedov M.N. Algorithms of diagnostics and treatment of a metabolic syndrome in out-patient conditions. *Kardiologiya*. 2005;45(5):92-9. (In Russ.) [Мамедов М.Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в амбулаторных условиях. *Кардиология*. 2005;45(5): 92-9].
8. Mamedov M.N. A metabolic syndrome: from disagreements to the compromise. *Bolezni Serdtsa i Soudov*. 2006;1(4):2-6. (In Russ.) [Мамедов М.Н. Метаболический синдром: от разногласий к компромиссу. *Болезни Сердца и Сосудов*. 2006;1(4):2-6].
9. Mamedov M.N., Metelskaya V.A., Perova N.V. Metabolic syndrome: realisation ways atherotrombotic potential. *Kardiologiya*. 2000;40(2):83-9. (In Russ.) [Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. *Кардиология*. 2000;40(2):83-9].
10. Perova N.V., Metelskaya V.A., Oganov R.G. Metabolic syndrome: pathogenetic interrelations and correction directions. *Ter Arkhiv*. 2001;73(3):4-8. (In Russ.) [Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. *Тер Архив*. 2001;73(3):4-8].
11. Rojtblerg G.E., Ushakova T.I., Doroch J.V. Role of insulinoreistance to diagnostics of a metabolic syndrome. *Kardiologiya*. 2004;44(3):94-9. (In Russ.) [Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.В. Роль инсулинорезистентности в диагностике метаболического синдрома. *Кардиология*. 2004;44(3): 94-9].
12. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
13. Chazova I.E., Mychka V.B. A metabolic syndrome and an arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2002;7(1):7-10. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. *Артериальная Гипертензия*. 2002;7(1):7-10].
14. Shostak N.A., Anichkov D.A. To a question on diagnostic criteria of a metabolic syndrome. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2002;10(27):55-7. (In Russ.) [Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома. *Русский Медицинский Журнал*. 2002;10(27):55-7].

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.

15. Shostak N.A., Anichkov D.A. Metabolic syndrome: criteria of diagnostics and possibility antihypertensions therapy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2002;10(27):58-61. (In Russ.) [Шостак Н.А., Аничков Д.А. Метаболический синдром: критерии диагностики и возможности антигипертензивной терапии. *Русский Медицинский Журнал*. 2002;10(27):58-61].
16. Erivansteva T.N., Olimpieva V.V., Chazova I.E., et al. The method of an establishment of presence of a metabolic syndrome at patients with an arterial hypertension and adiposity. *Ter Arkhiv*. 2006;78(4):9-15. (In Russ.) [Эриванцева Т.Н., Олимпиева В.В., Чазова И.Е., и др. Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Тер Архив*. 2006;78(4):9-15].
17. Stark K., Reinhard W., Grassl M., et al. Common polymorphisms influencing serum uric acid levels contribute to susceptibility to gout, but not to coronary artery disease. *PLoS ONE*. 2009;4(11):1-7.
18. Guidelines of the experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome (second revision). *Prakticheskaya Meditsina*. 2010;5(44):81-101. (In Russ.) [Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Практическая Медицина*. 2010;5(44):81-101].
19. Choi H.K., Ford E.S., Li C.Y., et al. Prevalence of the Metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthr Rheum*. 2007;57(1):109-15.
20. Yoo T.W., Sung K.C., Shin H.S., et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69:928-33.
21. Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Clev Clin J Med*. 2008;75:13-6.
22. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol*. 2003;23(1):2-7.
23. Ouppatham S., Bancha S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population. *J Postgrad Med*. 2008;54(4):259-62.
24. Pillinger M.H., Goldfarb D.S., Keenan R.T., et al. Gout and its comorbidity. *Bull NYU Hosp Joint Dis*. 2010;68(3):199-203.
25. Redon J., Narkiewicz K. Hypertension in the metabolic syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(4):255-60.
26. Feig D.I., Kang D., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17): 1811-21.
27. Schretlen D.J., Inscore A.B., Vannorsdall T.D., et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007;69:1418-23.
28. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthr Rheum*. 1977;20:895-900.
29. Vazquez-Mellado J., Garsiz C.G., Vazquez S.G., et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheum*. 2004;3(10):105-9.
30. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H., et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005;20:1029-33.
31. Zuliania G., Volpato S., Galvania M., et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):626-32.
32. Janssens H.U., van de Lisdonk E.H., Bor H., et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. *Fam Pract*. 2003;20:413-6.
33. Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D., et al. MRFIT research group long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1104-10.

About the Authors:

Irina I. Polskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University
Irina M. Marusenko – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University
Tatyana I. Kulagina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University
Natalia N. Vezikova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University

Сведения об авторах:

Польская Ирина Игоревна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет
Марусенко Ирина Михайловна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет
Кулагина Татьяна Ивановна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет
Везикова Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет

Пациент с хронической сердечной недостаточностью. Выбор оптимальной терапии

Оксана Михайловна Драпкина, Дарига Уайдинична Акашева*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

В основе современных представлений о патогенезе сердечной недостаточности лежит теория хронической гиперактивации нейрогормональных систем, в частности, симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой. Медикаментозное блокирование этих двух систем доказало свою эффективность в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (<40%). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами, являются нейрогуморальными модуляторами, применяемыми для лечения данной категории пациентов с сердечной недостаточностью. Несмотря на высокую эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов, их назначение в клинической практике остается недостаточным. Цель данной статьи – показать место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в комплексном лечении пациента с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

Для цитирования: Драпкина О.М., Акашева Д.У. Пациент с хронической сердечной недостаточностью. Выбор оптимальной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):482-488. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-482-488>

Patient with Chronic Heart Failure. Rational Choice of Therapy

Oksana M. Drapkina, Dariga U. Akasheva*

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The theory of chronic hyperactivation of neurohormonal systems, in particular, sympathoadrenal and renin-angiotensin-aldosterone, is the basis of modern concepts of the pathogenesis of heart failure. The medicinal blocking of these two systems has proved to be effective in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (<40%). Antagonists of mineralocorticoid receptors, along with angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers, are neurohumoral modulators. They are used to treat patients with heart failure with reduced ejection fraction. The prescription of mineralocorticoid receptor antagonists in clinical practice remains insufficient despite their high efficacy. Demonstration of the site of mineralocorticoid receptor antagonists in the complex treatment of a patient with chronic heart failure and diabetes type 2 is the goal of this article.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone.

For citation: Drapkina O.M., Akasheva D.U. Patient with Chronic Heart Failure. Rational Choice of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):482-488. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-482-488

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

Введение

Первый блокатор альдостерона спиронолактон появился еще в 50-е годы прошлого столетия и долго оставался второстепенным калийсберегающим диуретиком в свете понятий того времени о природе сердечной недостаточности, основанной, главным образом, на гемодинамических расстройствах. Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние полвека претерпело значительные изменения в соответствии с изменениями представлений о механизмах ее развития. Так, теория хронической гиперактивации нейрогормональных систем, в частности, симпатoad-

ренальной (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), легла в основу патогенетического лечения ХСН уже более двадцати лет.

Нейрогуморальная блокада при сердечной недостаточности

Медикаментозное блокирование САС и РААС доказало свою эффективность в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СННФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40%. Данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что некоторые бета-адрено-

Received / Поступила: 20.06.2017

Accepted / Принята в печать: 21.06.2017

блокаторы и ингибиторы РААС могут успешно справляться с главной целью лечения ХСН – продлевать жизнь и улучшать ее качество.

Одним из ключевых «игроков» РААС является альдостерон. Его значение в патогенезе ХСН не ограничивается регуляцией водно-электролитного баланса: исследования как у животных, так и у людей доказали, что альдостерон является мощным стимулятором гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза. Эти процессы ведут к ремоделированию ЛЖ и прогрессированию ХСН. Кроме того, патологическое влияние альдостерона на сосуды и миокард реализуется в виде эндотелиальной дисфункции, нарушения сосудистой реактивности и стимуляции фиброза. Последние обусловлены снижением сосудистой антиоксидантной активности и биодоступности оксида азота, повышением оксидативного стресса и усилением воспаления, нарушением фибринолиза из-за повышения экспрессии ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1) [1]. Другие неблагоприятные эффекты гиперальдостеронизма связаны с активацией симпатической нервной системы, со снижением чувствительности барорецепторов, экскрецией электролитов (K^+ , Mg^{2+}) и апоптозом кардиомиоцитов. Таким образом, клиническая польза блокады альдостероновых рецепторов выходит далеко за рамки регуляции водного баланса, и подавление патологических эффектов альдостерона может приостановить поражение органов-мишеней: сердца, сосудов, головного мозга и почек [2].

Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в лечении пациентов с СНнФВ была доказана в исследованиях RALES, EPHESUS и EMPHASIS-HF. Добавление к лечению спиронолактона в первом из перечисленных исследований и эплеренона – в двух других привело к значимому снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты госпитализаций, связанных с обострением ХСН [3-5]. В результате этих исследований АМКР включены в обязательный (I) класс российских, европейских и американских рекомендаций по лечению СНнФВ. Они являются третьим нейрогуморальным модулятором (вместе с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами), применяемым для лечения ХСН.

Несмотря на такой высокий уровень доказанности эффективности терапии АМКР, недостаточность их использования остается одной из самых высоких среди других препаратов для лечения ХСН. Только 32% больных, подлежащих терапии АМКР, принимают их, в то время как назначение бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ при ХСН составляет обычно более 70% [5, 6]. Попытка разобраться в причинах недостаточной фармакотерапии АМКР представлена в недавнем исследовании Sandesh D. и соавт. [7]. В нем впервые была предложена структура из 8 барьеров, ограничивающих

применение АМКР в лечении ХСН в реальной практике. Они относятся к трем группам: пациентам, врачам и самой системе здравоохранения. Устранение этих барьеров, по мнению авторов, возможно с помощью образования и обучения не только пациентов, но и врачей, в связи с недостаточной осведомленностью и тех, и других, а также разработки систем адекватного лабораторного контроля лечения [7].

Данная статья ставит своей целью продемонстрировать на клиническом примере показания к назначению АМКР, а также эффективность и безопасность их применения у пациента с СНнФВ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кроме того, предметом обсуждения станет сравнение спиронолактона с эплереноном: оба препарата равнозначно представлены в рекомендациях, но, тем не менее, эплеренон, как АМКР нового поколения, имеет преимущества в некоторых клинических ситуациях.

Описание клинического случая

Пациент К., 60 лет, обратился к кардиологу в поликлинику по месту жительства с жалобами на одышку и утомляемость при умеренной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что полтора года назад, без предшествующих заболеваний, перенес обширный передний инфаркт миокарда (ИМ) со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 30% (по данным медицинской документации). Пациенту проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (стент с лекарственным покрытием) инфаркт-связанной передней нисходящей артерии. Ангиозные боли после ИМ не возобновлялись. В течение 12 мес после стентирования проводилась двойная антитромботическая терапия [ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут] с переходом на монотерапию АСК 100 мг/сут. Кроме того, пациент в течение полутора лет постоянно принимает бисопролол 5 мг/сут и периндоприл 10 мг/сут, а также аторвастатин в дозе 40 мг/сут, назначенный во время госпитализации по поводу ИМ. Тогда же у пациента был выявлен СД 2 типа, по поводу которого в течение 2-3 мес проводилась инсулинотерапия, с последующей заменой на метформин 1000 мг/сут. В настоящее время гликемия в пределах нормы. В течение последних 3 мес стал отмечать ухудшение переносимости привычной физической нагрузки в виде утомляемости и одышки, что и явилось поводом для настоящего обращения. Возможными причинами ухудшения состояния могли быть неограниченное употребление жидкости и соли, а также бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средства (НПВС) по поводу болей в спине. Последние 2 нед по рекомендации участкового терапевта добавил к лечению фуросемид 40 мг ч/д.

При осмотре: состояние пациента удовлетворительное. Индекс массы тела 28 кг/м². Вены шеи не контурированы, периферических отеков нет. При аускультации над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Частота дыхания 18/мин. Левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сокращений сердца 68/мин, дефицита пульса нет. Артериальное давление (АД) 123/76 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень перкуторно не увеличена.

Клинический и биохимический анализы крови без патологических особенностей. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛПНП 1,7 ммоль/л, сывороточного калия 3,8 ммоль/л, NT-proBNP (N-концевой фрагмент мозгового натрий-уретического пропептида) 726 пг/мл, гликированный гемоглобин 6,3%, скорость клубочковой фильтрации 72 мл/мин, тропонин I – отрицательный.

Данные электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии органов грудной клетки и эхокардиографии (ЭхоКГ) представлены на рис. 1-3. На ЭКГ выявлены рубцовые изменения миокарда ЛЖ передней локализации, на рентгенографии органов грудной клетки – признаки венозного застоя в легких I степени. При ЭхоКГ выявлены начальные признаки легочной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт.ст.

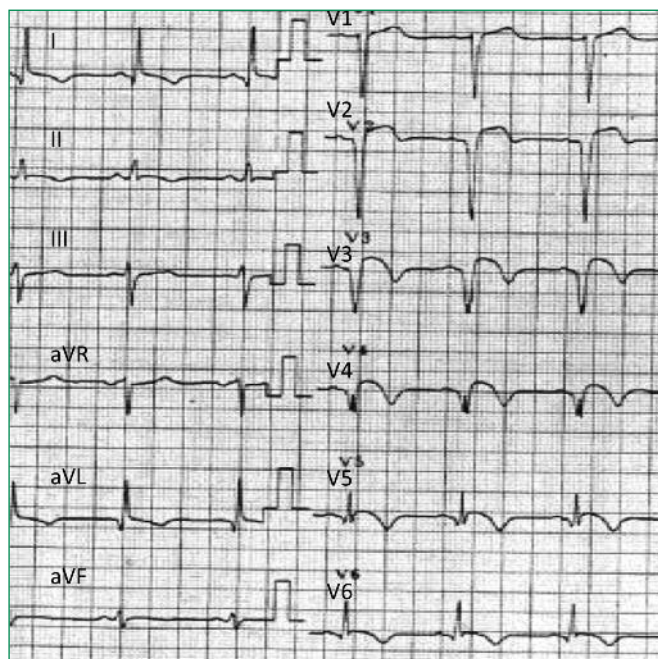


Figure 1. ECG of the patient K.

Рисунок 1. ЭКГ пациента К.

Sinus rhythm, heart rate 74 per min, the electric axis of the heart is shifted to the left, focal changes of the left ventricular myocardium of anterior localization

Ритм синусовый, ЧСС – 74 уд/мин, электрическая ось сердца смещена влево, очаговые изменения миокарда левого желудочка передней локализации

(рассчитывалось как сумма трикуспидального градиента 30 мм рт.ст. и давления в правом предсердии 10 мм рт.ст.; нижняя полая вена 2,8 см, недостаточно спадалась на вдохе). Кроме того, на ЭхоКГ визуализируются расширенные левые камеры сердца и нарушения локальной сократимости со снижением глобальной (ФВЛЖ 34%).

Диагноз. ИБС, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда передней локализации в 2015 г.),



Figure 2. Radiography of chest organs of the patient K.

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента К.

Signs of venous stasis in lungs (1st degree)

Признаки венозного застоя легких I степени

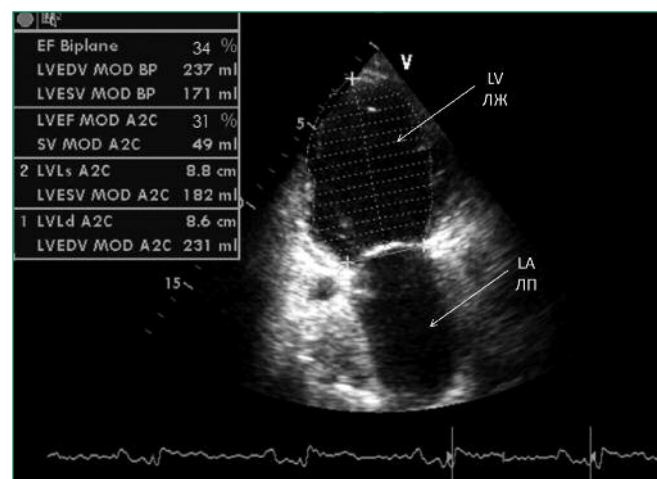


Figure 3. Echocardiogram of the patient K.

Рисунок 3. Эхокардиограмма пациента К.

An increase in the left chambers of the heart, left atrium 4.4 cm (volume index 44 ml/m²), left ventricular end diastolic diameter 6.4 cm, left ventricular end diastolic volume 212 ml, left ventricular ejection fraction of 34%. Akinesia of the apical segments of all the walls of the left ventricle, hypokinesia of the middle segments - the septum and the anterior wall

LV - left ventricle, LA - left atrium

Увеличение левых камер сердца, левое предсердие 4,4 см (индекс объема 44 мл/м²), конечный диастолический размер 6,4 см, конечный диастолический объем 212 мл, фракция выброса левого желудочка 34%. Акинезия верхушечных сегментов всех стенок левого желудочка, гипокинез средних сегментов – перегородки и передней стенки

ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие

стентирование передней нисходящей артерии (2015 г.). Сахарный диабет 2 типа (целевой уровень HbA1c <7%). Хроническая сердечная недостаточность, IIA стадия, 2 ФК.

Лечение. Пациенту были даны рекомендации по изменению образа жизни, более подробное описание которых представлено в обсуждениях. Дополнительно к принимаемым препаратам (АСК 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут) рекомендовано применение эплеренона (Инспра®) 25 мг/сут. Ежедневная доза фуросемида составила 20 мг (утром). В качестве гипогликемической терапии пациент продолжил прием метформина 1000 мг/сут.

На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось: уменьшились одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Контрольное обследование через 1,5 мес. Жалоб у пациента не было, привычные нагрузки переносил без одышки и утомляемости. Была проведена проба с 6-минутной ходьбой, пациент прошел 500 м за 6 мин, что явилось объективизацией клинического улучшения его состояния – перехода из второго функционального класса ХСН в первый. Контрольная рентгенография грудной клетки не обнаружила признаков венозного застоя в легких. Вес пациента снизился на 1,7 кг. Уровень сывороточного калия составил 4,3 ммоль/л. При ЭхоКГ отмечена положительная динамика: систолическое давление в легочной артерии нормализовалось до 30 мм рт.ст. (нижняя полая вена прежних размеров, но спадалась на вдохе >50%). Остальные структурно-функциональные показатели сердца были без существенных изменений: сохранялось расширение левых отделов сердца, ФВЛЖ 34% (по Симпсону). Учитывая отсутствие признаков застоя по малому кругу кровообращения, решено было отказаться от петлевого диуретика и оставить АМКР эплеренон (Инспра®) в составе описанной терапии. Рекомендован мониторинг уровня калия и креатинина сыворотки крови, целевая доза эплеренона – 50 мг/сут.

Вопросы для обсуждения ведения данного пациента с СНнФВ:

- ✓ Тип, стадия (степень) сердечной недостаточности
- ✓ ИБС, ПИКС как причина сердечной недостаточности
- ✓ Стандартная терапия СНнФВ
- ✓ Показания для назначения АМКР 1,5 года назад в острой стадии инфаркта миокарда
- ✓ Показания для назначения АМКР в настоящее время
- ✓ Эплеренон или спиронолактон

Обсуждение

Для выбора оптимального лечения пациента с сердечной недостаточностью необходимо определить ее

тип в зависимости от ФВЛЖ. В данном случае, это ХСН с низкой ФВЛЖ (<40%), или систолическая дисфункция ЛЖ. Лишь для этой категории пациентов на сегодняшний день разработана терапия, способная влиять на продолжительность и качество жизни.

Кроме того, важно определить причину ХСН. У нашего пациента – это ИБС, перенесенный в 2015 г. обширный ИМ передней локализации. Для пациентов с ИБС, как причиной ХСН, имеет принципиальное значение проведение максимальной (по возможности) реваскуляризации миокарда. В данном случае была выполнена полная реваскуляризация миокарда ЛЖ: стентирование инфаркт-связанной передней нисходящей артерии при одностороннем поражении. Ангинозный синдром у пациента не возобновлялся, тропонин I на фоне появления одышки отрицательный. Вторичная профилактика статинами высокой интенсивности (аторвастатин 40 мг/сут) и антиагрегантами (АСК 100 мг/сут) показана ему пожизненно. Кроме того, пациент принимает бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, целевые дозы которых у него практически достигнуты.

Несмотря на то, что обсуждение ведения пациента начато с медикаментозной терапии, необходимо в первую очередь обратить внимание на коррекцию факторов образа жизни, которые усугубляют у него ХСН. Прежде всего, ограничить потребление жидкости до 2 л/день (до 1,5 л/день во время эпизодов задержки жидкости) и соли до 3 г/день. Учитывая повышенный вес пациента, дислипидемию и СД 2 типа, было бы целесообразно направить его к диетологу, чтобы помочь ему спланировать соответствующую диету. Кроме того, стабилизация ХСН пациента позволяет рекомендовать ему регулярные аэробные физические нагрузки (например, ходьба от 10 до 30 мин ежедневно). Физическая активность повышает функциональные возможности пациента, уменьшает симптомы и частоту госпитализаций из-за обострения ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [8].

Необходимо регулярно проверять все используемые пациентом лекарства и избегать тех, которые могут усугубить ХСН. В нашем случае – это бесконтрольный прием НПВС. Недавно опубликованное исследование случай-контроль, вложенное в когортное (*nested case-control*), показало, что у пациентов, которые использовали НПВС в течение предшествующих 14 дней, частота госпитализаций, связанных с ХСН, была на 19% выше в сравнении с пациентами, которые не принимали НПВС >183 дней (отношение шансов 1,19; 95% доверительный интервал 1,17-1,22) [9]. Кроме того, у нашего пациента НПВС повышают риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне совместного применения с АСК.

В результате назначения петлевых диуретиков у пациента регрессировали признаки венозного застоя

в легких. Диуретики, за исключением АМКР, являются мощным симптоматическим средством лечения ХСН, но не влияют на прогноз. По крайней мере, доказательств тому нет: больших проспективных исследований с диуретиками (не АМКР) при ХСН не проводилось.

Что касается АМКР, то показания к их назначению у пациента К. были еще 1,5 года назад, когда на фоне острого ИМ у него значительно снизилась ФВЛЖ (до 30%). Так, исследование EPNESUS убедительно доказало, что в ранние сроки ИМ с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%) добавление эплеренона к стандартной терапии снижает риск общей смертности на 15% и внезапной смерти – на 21% [4]. Причем, положительное влияние эплеренона развивается очень быстро – уже к 30-му дню терапии [10]. Более того, наибольшую пользу от этого препарата получают пациенты с ФВЛЖ ≤30% и симптомами ХСН [11]. Таким образом, необходимость назначения эплеренона с первых дней острого ИМ, сопровождающегося значительным снижением ФВЛЖ, совершенно очевидна. Терапия эплереноном улучшает у этих пациентов прогноз, уменьшает риск внезапной смерти и прогрессирование ХСН [4].

В 2015 г. нашему пациенту в острой фазе ИМ с ФВЛЖ 30% эплеренон назначен не был, несмотря на наличие показаний к его применению, таковые показания сохраняются и сейчас: ФВЛЖ 34% с симптомами ХСН, соответствующими 2 ФК.

Клиническое исследование EMPHASIS-HF показало, что при систолической СН (ФВЛЖ <35%) с легкой выраженностью симптомов (2 ФК) применение эплеренона в качестве третьего нейрогормонального модулятора в течение ~21 мес сопровождалось значимым снижением риска сердечно-сосудистой смертности плюс госпитализации из-за ХСН на 37% и риска общей смертности – на 24%. Для предотвращения одного летального исхода необходимо было пролечить эплереноном 33 больных. Эплеренон отлично зарекомендовал себя в длительной терапии ХСН, снижая риск повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией, на 42%. Важно отметить, что в средней дозе 39,1 мг/сут эплеренон не вызывал значимого увеличения частоты гиперкалиемии, в том числе, и опасной (>6 ммоль/л), и нарушения функции почек [12].

Последующие *post-hoc* анализы EMPHASIS-HF показали преимущества терапии эплереноном в особых клинических ситуациях. Так, был проведен анализ прогностического значения гипокалиемии (<4 ммоль/л), выявленной в начале или ходе исследования. Она ухудшала исходы (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации по поводу обострения ХСН) у пациентов, которые принимали оптимальную терапию ХСН без эплеренона. С другой стороны, гипокалиемия усиливала терапевтический эффект эплеренона: его назначение в сравнении с плацебо улучшало прогноз у больных с исходной гипокалиемией. Из этого следует, что необходимо уделять больше внимания выявлению даже умеренной гипокалиемии у пациентов с ХСН [13].

У нашего пациента исходный уровень калия был 3,8 ммоль/л, на фоне лечения эплереноном он повысился до 4,3 ммоль/л. Ему, безусловно, показан дальнейший контроль уровня калия и креатинина крови, особенно в первые 1-2 мес лечения (во избежание гиперкалиемии и снижения почечной функции). Но умеренное снижение уровня калия крови на старте терапии эплереноном, согласно данным дополнительного анализа исследования EMPHASIS-HF, позволяет рассчитывать на долгосрочные «дивиденды» этой терапии – на улучшение прогноза.

В другом субанализе EMPHASIS-HF изучалась не только гипо-, но и гиперкалиемия с нарушением почечной функции. Действительно, применение эплеренона (в сравнении с плацебо) повышало уровень калия в крови и снижало функцию почек. Но эти побочные эффекты никак не влияли на конечный результат лечения эплереноном – снижение смертности (при условии тщательного мониторинга уровня калия и креатинина крови и коррекции дозы препарата в зависимости от данных лабораторного контроля) [15].

Еще один дополнительный анализ EMPHASIS-HF тоже имеет отношение к обсуждаемому случаю. Известно, что у пациентов с ХСН, особенно с расширенными предсердиями (как у нашего пациента), повышен риск развития фибрилляции предсердий (ФП). Теоретическим обоснованием проведения данного субанализа стал тот факт, что АМКР, будучи ингибиторами фиброза, могут тормозить ремоделирование предсердий, и тем самым снизить риск развития ФП. Действительно, результаты субанализа показали, что добавление эплеренона к стандартной терапии пациентов с СНнФВ и легкой выраженностью симптомов ХСН снизило риск развития ФП на 42% (отношение шансов 0,58; 95% доверительный интервал 0,35-0,96; $p=0,034$) [14]. Таким образом, мы вправе рассчитывать и на этот благоприятный отсроченный эффект эплеренона у данного пациента.

Лучшим доказательством безопасности любого препарата является оценка его применения в группах ослабленных пациентов, «готовых» к развитию осложнений лечения в силу их преклонного возраста и/или сопутствующей патологии. Такими группами с повышенным риском развития гиперкалиемии и/или ухудшения функции почек в субанализе EMPHASIS-HF стали пациенты ≥75 лет, с сахарным диабетом, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и систолическим артериальным давлением <123 мм рт.ст. Даже у этого контингента больных лечение эплереноном

реноном оказалось эффективным и безопасным при условии тщательного мониторинга калиемии и функции почек [15]. Нашему пациенту с СД 2 типа мы уже рекомендовали лабораторный мониторинг, особенно, в первое время. Таким образом, данный субанализ призван уменьшить опасения по поводу побочных эффектов АМКР и улучшить ситуацию с их недостаточным применением.

И последний вопрос: почему эплеренон, а не спиронолактон? Современные рекомендации по лечению ХСН не отдают предпочтений ни одному из них. Прямых (head-to-head) сравнительных исследований при ХСН практически не проводилось, тем не менее, эплеренон – АМКР второго поколения, дериват спиронолактона – высокоселективен к минералокортикоидным рецепторам и не имеет, в отличие от своего предшественника, сродства к рецепторам прогестерона и андрогена. Это обуславливает отсутствие у него побочных эффектов спиронолактона: гинекомастии, эректильной дисфункции, гирсутизма, дисменореи, аменореи, маточных кровотечений (в менопаузе) и мастодинии.

Другой побочный эффект спиронолактона был обнаружен при СД 2 типа: повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и усугубление эндотелиальной дисфункции [16]. Прямое сравнение его с эплереноном у пациентов с СД 2 типа показало, что спиронолактон не только повышает уровень HbA1c, но и снижает уровень адипонектина и повышает сывороточный кортизол, в то время как эплеренон таких эффектов не проявил. Таким образом, это преимущество эплеренона позволяет считать его лучшим выбором не только при СД 2 типа, но и у пациентов, склонных к СД 2 типа, – с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [17].

Но главным побочным эффектом для обоих АМКР является, все-таки, гипергликемия и снижение почечной функции. Несмотря на то, что оба препарата, являясь одноклассниками, имеют одинаковые класс-эффекты, необходимо учитывать их различия, связанные с разной степенью аффинности к минералокортикоидным рецепторам, разной фармакокинетикой (спиронолактон имеет более длительный период полужизни), разным профилем побочных эффектов. Так, Pitt B. и Zannad F. высказали предположение, что замена эплеренона на более дешевый спиронолактон у пациентов с легкой выраженностью симптомов ХСН может привести к повышению риска гиперкалиемии и почечной дисфункции и снижению положительных эффектов, полученных при применении эплеренона. То есть, соотношение риск/польза одинаковых доз 25-50 мг/сут двух АМКР – спиронолактона и эплеренона – далеко не одинаково. Поэтому важно при их назначении четко следовать показаниям и дозам, определенным в соответствующих клинических исследованиях [18]. Это

одно из условий, которое позволит избежать серьезных побочных эффектов препаратов.

Кому же назначать АМКР при хронической ХСН? Всем пациентам с сохраняющимися симптомами ХСН (ФК 2-4) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на стандартную терапию ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, при отсутствии противопоказаний (гиперкалиемия >5 ммоль/л и СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) [8].

Какова доза АМКР для лечения ХСН? Для обоих препаратов (спиронолактона и эплеренона) 25 мг/сут – начальная, и 50 мг/сут – целевая. Как назначать? Сначала определить исходный уровень калия в крови и СКФ, при отсутствии противопоказаний начать (в стационаре или вне его) с 25 мг/сут, и рассматривать увеличение дозы до целевой через 4-8 нед. На 1-4 нед лечения провести лабораторный контроль: если уровень калия $>5,5$ ммоль/л или СКФ <30 мл/мин/1,73 м², уменьшить дозу АМКР вдвое (например, 25 мг/через сут), и повторить анализы в ближайшее время. При повышении калия >6 ммоль/л или снижении СКФ <20 мл/мин/1,73 м² препарат отменить. При условии продолжения лечения – контроль за лабораторными показателями каждые 4 мес [19]. У пациентов с СД 2 типа и/или хронической болезнью почек лабораторный контроль следует осуществлять чаще.

Заключение

Представленная в статье ситуация «неназначения» АМКР пациенту с СНнФВ весьма типична для реальной практики. Пациенты с СНнФВ, принимающие ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы, часто имеют гиперкалиемию и снижение почечной функции, и добавление к лечению АМКР может усугубить у них и то, и другое. Тем не менее, результаты проведенных исследований показали, что опасения по поводу побочных эффектов АМКР (особенно, нового поколения – эплеренона) преувеличены, и избежать их можно с помощью грамотного лабораторного контроля.

Польза АМКР при сердечной недостаточности неоспорима, и связана с их множественными плеiotропными эффектами, главный из которых – антифибротический. Эти препараты не только уменьшают симптомы ХСН у пациентов с низкой ФВЛЖ (это происходит не сразу – через несколько нед или мес их применения), но также снижают частоту госпитализаций, связанных с обострением ХСН, а самое главное – продлевают жизнь.

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

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

References / Литература

1. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1689-97.
2. Maron B.A., Leopold J.A. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation.* 2010;121:934-9.
3. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
4. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
5. Zannad F., McMurray J.J.V., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
6. Curtis L.H., Mi X., Qualls L.G., et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2013;165:979-86.
7. Dev S., Hoffman T.K., Kavalieratos D., et al. Barriers to Adoption of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure: A Mixed-Methods Study. *Am Heart Assoc.* 2016;5:e002493.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure/The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
9. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857.
10. Pitt B., White H., Nicolau J., et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):425-31.
11. Pitt B., Gheorghiade M., Zannad F., et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(3):295-301.
12. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
13. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J., et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603.
14. Eschalier R., McMurray J.J.V., Swedberg K., et al. Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients at High Risk for Hyperkalemia and/or Worsening Renal Function Analyses of the EMPHASIS-HF Study Subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1585-93.
15. Rossignol P., Dobre D., McMurray J.J.V., et al. Incidence, Determinants, and Prognostic Significance of Hyperkalemia and Worsening Renal Function in Patients With Heart Failure Receiving the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eplerenone or Placebo in Addition to Optimal Medical Therapy Results From the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPASIS-HF). *Circ Heart Fail.* 2014;7:51-8.
16. Davies J.L., Band M., Morris A., Struthers A.D. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:1687-94.
17. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C., et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1(c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160:915-21.
18. Pitt B., Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(1):5-9.
19. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.

About the Authors:

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

Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора НМИЦПМ

Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦПМ

Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии.

Описание клинического случая

Светлана Афанасьевна Болдуева*, Мария Владимировна Рыжикова, Наталья Сергеевна Шве́ц, Ирина Анатольевна Леонова, Ирина Юрьевна Титова, Игорь Николаевич Кочанов

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

Механизмы стресс-индуцированной кардиомиопатии (синдром такоцубо) до конца не определены. В статье представлен клинический случай развития стресс-индуцированной кардиомиопатии у пациентки 73 лет с микроваскулярной стенокардией. Пациентка поступила в клинику кардиологии с диагнозом «острый циркулярный инфаркт миокарда». По данным коронарографии стенозирования коронарных артерий не выявлено. При эхокардиографии найдено снижение глобальной сократимости миокарда, гиперкинезия базальных отделов левого желудочка на фоне акинезии верхушки и гипокинезии срединных сегментов. Через 1 мес сократительная способность миокарда оказалась нормальной, зон нарушения сократимости не выявлено. Высказано предположение, что у пациентки имел место синдром такоцубо. Боли в грудной клетке ангинозного характера при физических и эмоциональных нагрузках при неизмененных коронарных артериях позволили предположить первичную микроваскулярную стенокардию, которая была подтверждена наличием нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении позитронно-эмиссионной томографии миокарда с холодовой пробой и периферической артериальной тонометрии. Данный случай демонстрирует один из обсуждаемых патогенетических механизмов синдрома такоцубо – генерализованный микрососудистый спазм. Так как пациентка страдала ранее хронической микроваскулярной стенокардией, представляется логичным в этом случае расценить стресс-индуцированную кардиомиопатию как острую форму микроваскулярной стенокардии.

Ключевые слова: микроваскулярная стенокардия, стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром такоцубо.

Для цитирования: Болдуева С.А., Рыжикова М.В., Шве́ц Н.С., Леонова И.А., Титова И.Ю., Кочанов И.Н. Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):489-494. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494>

Takotsubo Syndrome as Acute Form of Microvascular Angina. Clinical Case

Svetlana A. Boldueva*, Maria V. Ryzhikova, Natalia S. Shvets, Irina A. Leonova, Irina Yu. Titova, Igor N. Kochanov
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, St-Petersburg, 191015 Russia

The mechanisms of stress-induced cardiomyopathy (takotsubo syndrome) have not been fully determined. A clinical case of the development of stress-induced cardio-myopathy in a patient with microvascular angina is presented. A 73-year-old woman was hospitalized to the cardiology clinic with a diagnosis of acute circular myocardial infarction (elevation ST II, III, aVF, V2-6, positive troponin test). According to coronary angiography stenosis of coronary arteries were not identified. According to echocardiography the following abnormalities were revealed: decrease in global contractility of the myocardium, hyperkinesia of the basal parts of the left ventricle and at the same time akinesia of the apex and hypokinesia of the middle segments of the left ventricle. After 1 month a contractility of the myocardium was normal, there were no zones of violation of contractility. It was suggested that the patient had takotsubo syndrome. Anginal pain due to physical and emotional stress with unchanged coronary arteries suggested primary microvascular angina. It was confirmed by the presence of endothelium-dependent vasodilation disorders that were revealed by positron emission tomography of myocardium with cold pressor test and peripheral arterial tonometry. This clinical case demonstrates one of the discussed pathogenetic mechanisms of the takotsubo syndrome – generalized microvascular spasm. As the patient suffered previously from chronic microvascular angina, it seems logical in this case to regard stress-induced cardiomyopathy as an acute form of microvascular angina.

Keywords: microvascular angina, stress-induced cardiomyopathy, takotsubo syndrome.

For citation: Boldueva S.A., Ryzhikova M.V., Shvets N.S., A. Leonova I.A., Titova I.Y., Kochanov I.N. Takotsubo Syndrome as Acute Form of Microvascular Angina. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):489-494. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494

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

Received / Поступила: 23.03.2017

Accepted / Принята в печать: 30.03.2017

Стресс-индуцированная кардиомиопатия представляет собой клинический синдром, характеризующийся обратимой, остро возникающей апикальной дисфункцией левого желудочка, развивается в отсутствии поражения коронарных артерий (КА) и сопровождается изменениями электрокардиограммы (ЭКГ), имитирующими инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Стресс-индуцированную кардиомиопатию называют также синдромом такоцубо, ампулоподобной кардиомиопатией, синдромом транзиторного расширения верхушки левого желудочка или синдромом «разбитого сердца». В настоящее время эксперты Европейского общества кардиологов предлагают использовать термин «синдром такоцубо» как наиболее предпочтительный [1].

С момента первого описания данного заболевания японским исследователем Н. Sato и соавт. в 1990 г. частота публикаций на эту тему неуклонно растет, однако до сих пор механизмы его развития изучены недостаточно [1].

Приводим клинический случай синдрома такоцубо, наблюдавшегося у пациентки с первичной микроваскулярной стенокардией.

В кардиологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова в экстренном порядке в связи с затяжным ангинозным приступом поступила пациентка Д. 73 лет. Известно, что больная страдает гипертонической болезнью с редкими подъемами АД на фоне стрессов и привычными цифрами АД 120-140/80 мм рт.ст. Постоянную антигипертензивную терапию не получала, при повышении АД принимала атенолол и гидрохлоротиазид.

В течение нескольких лет отмечает появление болей в грудной клетке давящего характера, сопровождающихся одышкой, возникающих при психоэмоциональных стрессах и при физических нагрузках, продолжающихся 15-20 мин, проходящих самостоятельно или после прекращения нагрузки. В связи с данными жалобами к врачам не обращалась. С начала апреля 2015 г. регулярно посещала поликлинику с целью обследования перед офтальмологической операцией. Ухудшение состояния отмечает с 16.04.2015, когда после очередного посещения поликлиники после эмоционального стресса возникли интенсивные давяще-жгучие боли в левой половине грудной клетки, продолжавшиеся более часа, не купировавшиеся препаратами нитроглицерина, сопровождавшиеся рвотой, ощущением нехватки воздуха. Пациентка вызвала бригаду скорой медицинской помощи, которой на снятой ЭКГ (рис. 1а) зафиксирована элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V2-6. При измерении АД составило 150/100 мм рт.ст. Пациентка в экстренном порядке была госпитализирована в реанимационное отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

В отделении реанимации и интенсивной терапии, учитывая типичную клиническую картину, повышение

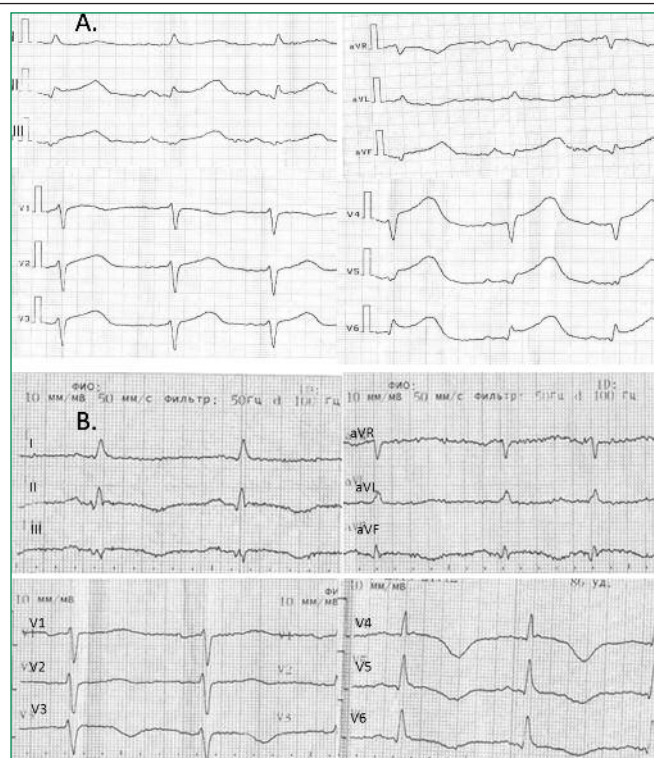


Figure 1. ECG of patient D: A. April 16, 2015 (Ambulance); B. April 17, 2015

Рисунок 1. ЭКГ пациентки Д.: А. 16.04.2015 (бригада «Скорой помощи»); В. Динамика от 17.04.2015

маркеров некроза миокарда (тропонин Т – 1409 пг/мл при пороговом значении 100 пг/мл), динамику ЭКГ, был верифицирован диагноз «острый циркулярный Q-инфаркт миокарда от 16.04.2015».

В экстренном порядке больной была выполнена коронарография (рис. 2), по данным которой выявлено: сбалансированный тип кровоснабжения, передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) в проксимальной и средней трети без гемодинамически значимых изменений, значительное снижение и замедление кровотока во всех ветвях второго порядка в дистальной части ПМЖА, MBG I-II, TIMI III. Остальные артерии без гемодинамически значимых стенозов.

В биохимическом анализе крови при поступлении имела место дислипидемия (общий холестерин 6,9 ммоль/л (норма 3,4-5,2 ммоль/л), триглицериды 2,21 ммоль/л (норма <2,3 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности 4,54 ммоль/л (норма <2,59 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности 1,36 ммоль/л (норма >1,68 ммоль/л). В остальном со стороны клинических и биохимических анализов крови существенных изменений не выявлено.

На следующий день (17.04.2015) выполнена эхокардиография (ЭХО-КГ): фракция выброса (ФВ) составила 45%, левый желудочек (ЛЖ) не увеличен (конечный диастолический размер 45 мм, конечный систолический размер 24 мм, конечный диастоличе-

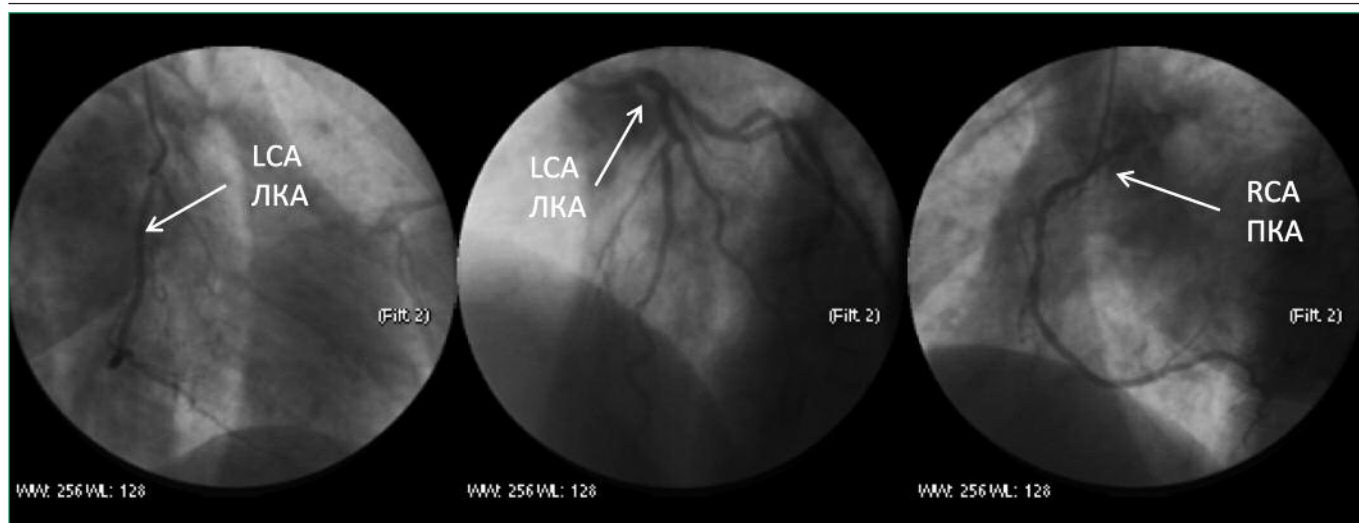


Figure 2. Results of coronary angiography: absence of stenosis of the coronary arteries

Рисунок 2. Результаты коронарографии: отсутствие стенозирования коронарных артерий

LCA - left coronary artery; RCA - right coronary artery

ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия

ский объем 67 мл, конечный систолический объем 34 мл), стенки ЛЖ не утолщены (межжелудочковая перегородка 7 мм, задняя стенка 7 мм). Отмечались акинезия верхушки, гипокинезия срединных сегментов всех стенок, выраженная гиперкинезия базальных сегментов всех стенок ЛЖ, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, митральная регургитация III-IV ст., трикуспидальная регургитация II ст., легочная гипертензия II ст. (рис. 3а).

По данным суточного мониторингирования ЭКГ от 24.04.2015 (на 9-е сут после поступления): средняя ЧСС 54 уд/мин, желудочковая экстрасистолия 1 градации по Ryan, наджелудочковая экстрасистолия, ишемических изменений сегмента ST не зарегистрировано.

Несмотря на выраженные изменения по данным ЭХО-КГ, больная была во вполне удовлетворительном состоянии, не сопровождавшемся явлениями сердечной недостаточности. В то же время гиперкинезия базальных отделов ЛЖ на фоне акинезии верхушки и гипокинезии срединных сегментов ЛЖ при отсутствии obstructивного поражения коронарных артерий на фоне стрессовой ситуации позволили заподозрить синдром такоцубо. Это подтвердилось результатами ЭКГ (на следующий день отмечена быстрая положительная динамика – возвращение сегмента ST к изолинии с формированием отрицательного зубца Т; рис. 16) и контрольной ЭХО-КГ от 27.04.2015 (на 12-е сут после поступления). Выявлены увеличение ФВ до 63%, уменьшение гипокинезии верхушки ЛЖ, пролапс митрального клапана, митральная регургитация уменьшилась до I ст., размеры полостей сердца были прежние. Данных за значимое клапанное поражение, легочную гипертензию не получено (рис. 3б).

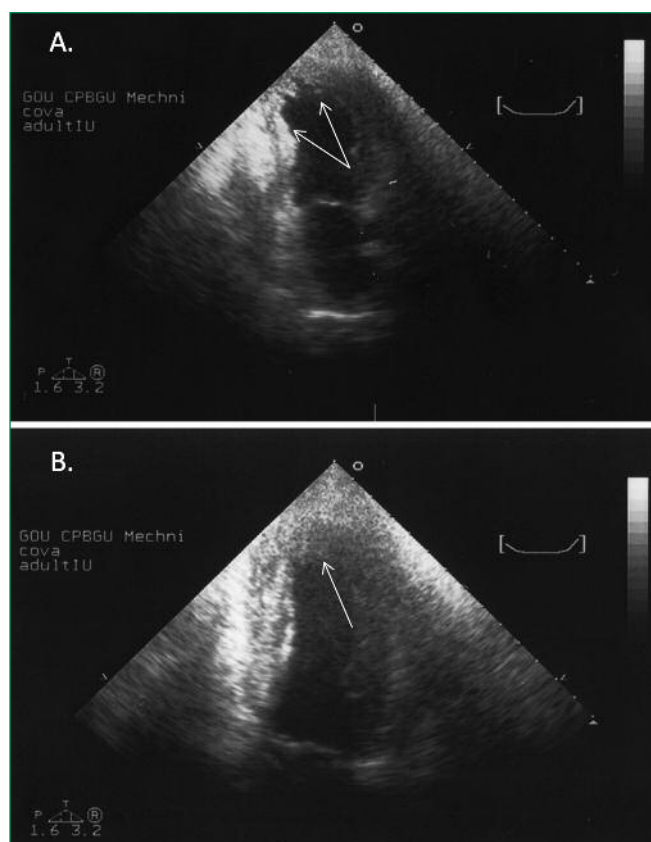


Figure 3. Echocardiogram of the patient D.: A. April 17, 2015 (arrows - akinesia of the apical segments, hypokinesia of the middle segments of the LV); B. April 27, 2015 (arrow - moderate hypokinesia of the apical segments of the LV)

Рисунок 3. Эхокардиограмма пациентки Д.: А. 17.04.2015 (стрелками показаны акинезия верхушки, гипокинезия срединных сегментов всех стенок ЛЖ); В. 27.04.2015 (стрелкой показана умеренная гипокинезия верхушки ЛЖ)

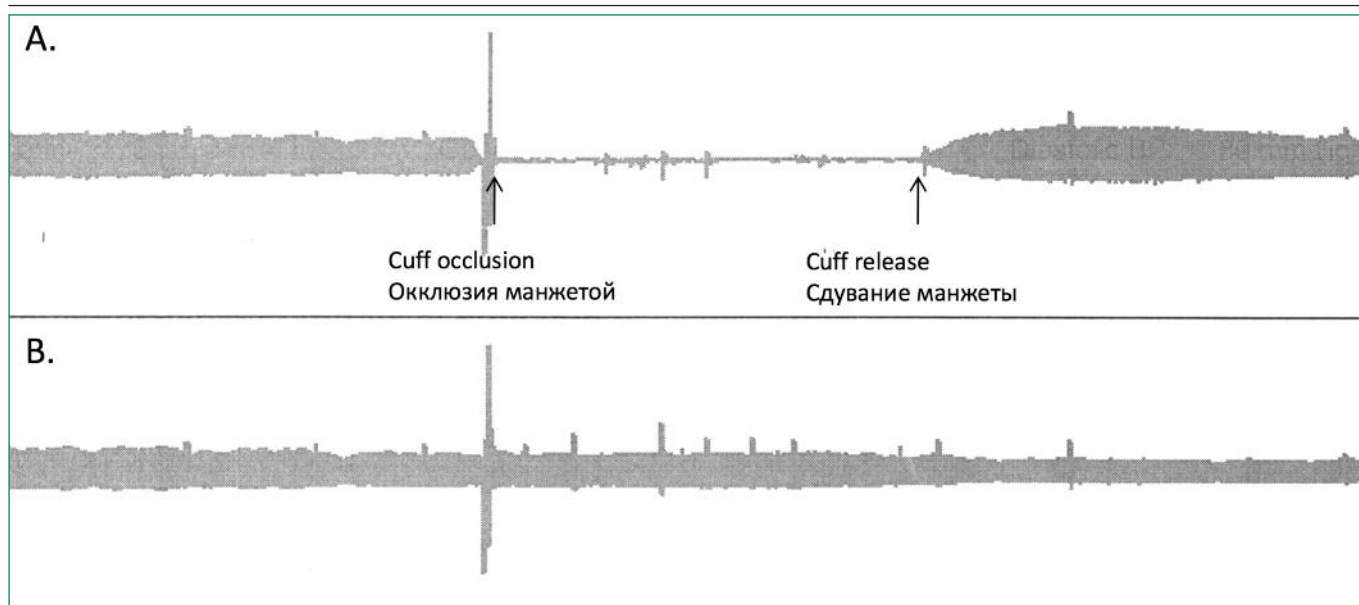


Figure 4. Plethysmogram of patient D. (EndoPAT-2000, April 2015)

Рисунок 4. Плетизмограмма пациентки Д. (ЭНДО-ПАТ-2000, апрель 2015 г.)

A. Test arm. B. Control arm

А. Тестовая рука. В. Контрольная рука

Обращали на себя внимание излишняя эмоциональность пациентки, повышенная тревожность. Больная получала терапию бета-адреноблокаторами (бисопролол 5 мг/сут), дезагрегантами (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут), статинами (аторвастатин 20 мг/сут), ингибиторами АПФ (периндоприл 5 мг/сут).

Учитывая наличие у пациентки более в грудной клетке ангинозного характера при физических и эмоциональных нагрузках (на фоне неизменных коронарных артерий), до и после описанного затяжного приступа, складывалось мнение о диагнозе «первичная микроваскулярная стенокардия». Как следует из Европейских Рекомендаций (2013) [2], для подтверждения того диагноза необходимо доказать наличие микроваскулярных нарушений, в связи с этим больная была дообследована. В апреле 2015 г. при помощи периферической артериальной тонометрии (ПАТ) на аппарате ЭНДО-ПАТ-2000 была исследована эндотелиальная функция, по данным которой выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД; рис. 4): индекс реактивной гиперемии (RHI)=1,58 (норма >1,67).

Этот метод рекомендован FDA для оценки ЭЗВД, его результаты соответствуют данным внутрикоронарного теста с ацетилхолином [3]. Методика ПАТ выявляет нарушения микроциркуляции методом плетизмографии по оценке изменения объемного капиллярного кровотока в пальцевой фаланге руки с помощью специального зонда в ответ на окклюзионную стресс-пробу. Проба заключается в пятиминутной ишемии соответ-

ствующей руки путем пережатия сосудов плеча окклюзионной манжетой давлением, превышающим систолическое АД до появления ощущения «онемения руки». Оценку изменения кровотока до и после окклюзии производят как на руке, подвергнутой ишемии, так и на свободной руке. О нарушении микроциркуляции судят по локальной реакции на окклюзионную стресс-пробу, которая рассчитывается по специальной формуле. Устройство автоматически вычисляет индекс реактивной гиперемии (RHI) – отношение относительных изменений объемного кровотока на стороне окклюзии и стороне контроля с учетом коэффициента, зависящего от исходной амплитуды пульса.

Затем в ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова была выполнена (исполнитель д.м.н. Рыжкова Д.В.) позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) сердца с радиофармпрепаратом ^{13}N -аммоний в покое и при диагностических пробах (холодовая проба, проба с аденозином) согласно разработанному протоколу [4]. На серии томограмм сердца, выполненных в покое, нарушений перфузии миокарда не выявлено. Удельный миокардиальный кровоток в покое в бассейне ПМЖА – 1,15 мл/г/мин, в бассейне огибающей артерии – 1,15 мл/г/мин, в бассейне правой коронарной артерии – 1,18 мл/г/мин. При холодной пробе (рис. 5) выявлена гипоперфузия всех сегментов передней и боковой стенок ЛЖ и в области межжелудочковой перегородки. Отмечалось снижение удельного миокардиального кровотока в ответ на холодовую стимуляцию в бассейне ПМЖВ – 0,299 мл/г/мин (снижение на 26%), в бассейне огибающей артерии – 0,92 мл/г/мин (сни-

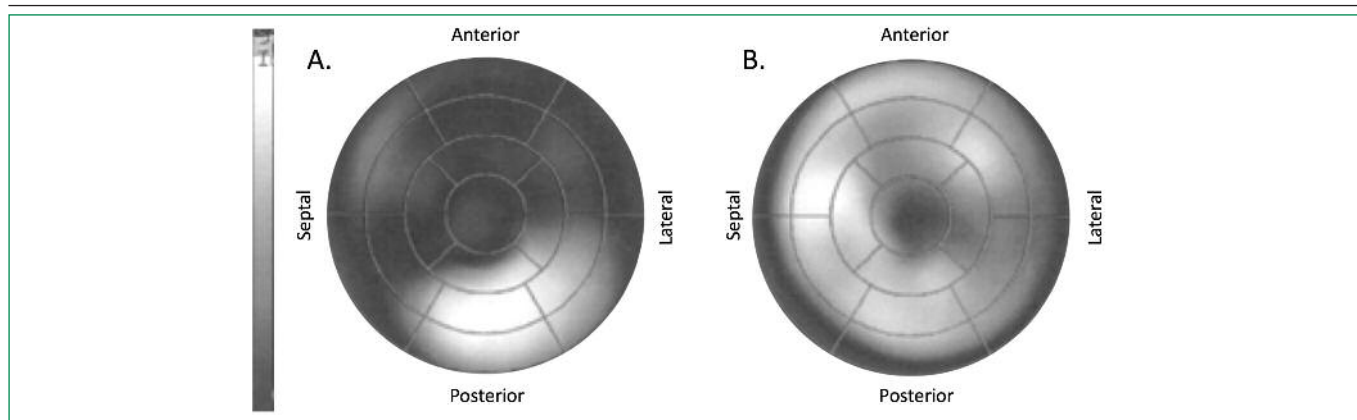


Figure 5. ^{13}N -Ammonia PET/CT scan of myocardial perfusion: A. cold test; B. Rest

Рисунок 5. ПЭТ/КТ миокардиальной перфузии с ^{13}N -аммонием: А. холодовая проба; В. покой

жение на 20%), в бассейне правой коронарной артерии – 0,885 мл/г/мин (снижение на 25%). Во время фармакологической пробы с аденозином на 5-й мин зарегистрирована давящая боль в грудной клетке, типичная для пациентки. Удельный миокардиальный кровоток в бассейне ПМЖА – 3,55 мл/г/мин (коронарный резерв – 3,08), в бассейне огибающей артерии – 3,9 мл/г/мин (коронарный резерв – 3,4), в бассейне правой коронарной артерии – 4,3 мл/г/мин (коронарный резерв – 3,6). Заключение: на фоне холодной стимуляции выявлена гипоперфузия миокарда передней и боковой стенок ЛЖ, а также межжелудочковой перегородки и снижение коронарного резерва в бассейне ПМЖА, огибающей артерии, правой коронарной артерии за счет нарушений ЭЗВД. Коронарный резерв при пробе с аденозином в бассейнах трех коронарных артерий в пределах нормальных значений, значимых нарушений эндотелий-независимой вазодилатации не выявлено.

Таким образом, результаты ПЭТ подтвердили наличие у больной нарушения перфузии миокарда вследствие микроваскулярных расстройств, связанных с нарушениями ЭЗВД, что подтвердила холодовая проба. Нарушения ЭЗВД при проведении данной пробы объясняются спазмами микрососудов [5]. Результаты периферической артериальной тонометрии также выявили эндотелиальную дисфункцию в периферических артериях. Не противоречил диагнозу микроваскулярной стенокардии и тот факт, что во время пробы с аденозином при ПЭТ у больной развился болевой синдром, что довольно характерно для больных с данным нарушением. По данным литературы повышенная болевая чувствительность к аденозину у пациентов с микроваскулярной стенокардией встречается часто [6, 7].

Больной после установки диагноза МВС назначены антагонисты кальция, триметазидин, ацетилсалициловая кислота и статины. 28.04.2015 (13-е сут после поступления) больная в удовлетворительном состоянии была выписана под наблюдение кардиолога по месту

жительства. В дальнейшем отмечала возобновление давящих болей в грудной клетке при психоэмоциональных и физических нагрузках на уровне II функционального класса, самостоятельно купирующихся в покое. Через 1 мес выполнена контрольная ЭХО-КГ: ФВ составила 65%, зон нарушения сократимости нет.

При осмотре через 2 года после описанной госпитализации пациентка чувствует себя хорошо, продолжает работать, стенокардия сохраняется на уровне 1-2 функционального класса.

Обсуждение

В настоящее время рассматриваются две основные концепции патогенеза синдрома такоцубо: катехоламиновое повреждение миокарда и многососудистый спазм субэпикардиальных коронарных артерий [1, 8]. В первом случае снижение сократительной функции миокарда связывают с отрицательным инотропным эффектом избыточного количества симпатических медиаторов, во втором – с «оглушением миокарда» вследствие генерализованного сосудистого спазма коронарных артерий.

В последнее время предлагается еще одна гипотеза – гипотеза микроваскулярного спазма [9]. По нашему мнению, рассмотренный выше клинический случай демонстрирует данный патогенетический механизм синдрома такоцубо – генерализованный микрососудистый спазм. На это указывают данные коронарографии у нашей пациентки, согласно которым имелись неизменные эпикардиальные коронарные артерии, а также косвенные признаки генерализованного спазма микрососудов (генерализованная гипоперфузия во время выполнения ПЭТ с холодной пробой).

Важно подчеркнуть, что при обследовании нашей больной во время ПЭТ расстройства микроциркуляции выявлялись именно при холодовом тесте, в ходе которого наблюдалось снижение перфузии миокарда и коронарного резерва в ПМЖВ, огибающей артерии, правой коронарной артерии. Учитывая тот факт, что син-

дром такоцубо в данной клинической ситуации развился у больной, ранее страдавшей хронической микроваскулярной стенокардией, представляется логичным расценить его в этом случае как острую форму микроваскулярной стенокардии.

Этой точке зрения не противоречат следующие факты: оба заболевания развиваются в основном у женщин в пре- и менопаузе, часто на фоне стресса; пациенты при той и другой патологии характеризуются тревожными личностными особенностями, у них отсутствуют обструктивные изменения коронарных артерий [1,6,7,9-11]. В связи со сказанным представляют также интерес опубликованные данные о том, что примерно у 1/3 пациентов с микроваскулярной стенокардией при проведении стресс-ЭХОКГ как с добутамином, так и с

физической нагрузкой наблюдалось появление внутрижелудочкового градиента, что сопровождалось развитием ангинозных болей, как и при синдроме такоцубо [11]. По данным Vitale С. с соавт. у больных с синдромом такоцубо выявляются нарушения перфузии миокарда вследствие микроваскулярной дисфункции [9]. Таким образом, вопрос об острой микрососудистой дисфункции как причине синдрома такоцубо требует дальнейшего изучения.

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

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

References / Литература

1. Lyon Alexander R., Bossone E, Birke, Schneider B et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:8-27.
2. ACC/AHA/ACP-ACIM. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
3. Martin B.J., Gurtu V., Chan S., Anderson T.J. The relationship between peripheral arterial tonometry and classic measures of endothelial function. *Vasc Med*. 2013;18(1):13-8.
4. Ryzhkova D.V., Kolesnichenko M.G., Boldueva S.A. et al. The study of the state of coronary hemodynamics by the method of positron emission tomography in patients with cardiac syndrome X. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;27(2):48-54. (In Russ.) [Рыжкова Д.В., М.Г. Колесниченко, Болдueva С.А. и др. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с кардиальным синдромом X. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2012;27(2):48-54].
5. Kothawade K., Merz N.B. Microvascular Coronary Dysfunction in Women Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Current Problems in Cardiology*. 2011;36(8):291-318.
6. Boldueva S.A., Leonova I.A. Primary microvascular angina pectoris (cardiac syndrome X). Controversial and unresolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *Serdtsse*. 2016;15(4):223-34. (In Russ.) [Болдueva С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце*. 2016;15(4):223-34].
7. Lanza G.A., Crea F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Presentation, Pathophysiology and Management. *Circulation Journal*. 2010;121:2317-25.
8. Wittstein I.S., David R., Thiemann, M.D., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):539-48.
9. Vitale C., Rosano G, Kaski J.C. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2016;80:299-305.
10. Kaski J.C., Hermann, J.A. Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2771-82.
11. Cotrim C., Almeida A.G., Carrageta M. Cardiac syndrom X, intraventricular gradients and, beta-blockers. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2010;29(2):193-203.

About the Authors:

Svetlana A. Boldueva - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Maria V. Ryzhkova - MD, Cardiologist, Department of Cardiology for Treatment of Patients with myocardial infraction, Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Natalia S. Shvets - MD, Head of Department of Cardiology for Treatment of Patients with myocardial infraction, Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Irina A. Leonova - MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Irina Yu. Titova - MD, Department of Functional Diagnostics, Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Igor N. Kochanov - MD, Head of Interventional Radiology Department, Clinic named after Peter the Great, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Сведения об авторах

Болдueva Светлана Афанасьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Рыжикова Мария Владимировна – врач-кардиолог отделения кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда, Клиника им. Петра Великого, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Швец Наталья Сергеевна – зав. отделением кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда, Клиника им. Петра Великого, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Леонова Ирина Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, СЗГМУ им. Мечникова

Титова Ирина Юрьевна – врач отделения функциональной диагностики, Клиника им. Петра Великого, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Кочанов Игорь Николаевич – зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Клиника им. Петра Великого, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула)

Марат Нафизович Валиахметов^{1*}, Татьяна Александровна Гомова¹,
Михаил Михайлович Лукьянов², Сергей Юрьевич Марцевич²,
Кристина Николаевна Надежкина¹, Мария Николаевна Артемова¹,
Дмитрий Николаевич Жилин¹, Елена Евгеньевна Федотова¹,
Александр Васильевич Загребельный², Егор Викторович Кудряшов²,
Сергей Анатольевич Бойцов²

¹ Тульская областная клиническая больница
Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

² Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Определить долю больных с фибрилляцией предсердий (ФП) среди госпитализированных в отделения многопрофильного стационара и изучить структуру сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и медикаментозной терапии у данной категории пациентов в рамках госпитального регистра РЕКВАЗА ФП-Тула.

Материал и методы. В регистр РЕКВАЗА ФП-Тула были включены все больные с диагнозом ФП в истории болезни ($n=1225$), т.е. 4,2% от 29018 пациентов, госпитализированных в 2013 г. в Тульскую областную клиническую больницу. Структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии, а также медикаментозная терапия были оценены на основании данных истории болезни.

Результаты. Средний возраст больных с ФП составил $69,6 \pm 9,9$ лет, мужчин было 47,8%. 87,5% больных с ФП имели сочетание с артериальной гипертензией, 75,1% – с ишемической болезнью сердца, 81,4% – с хронической сердечной недостаточностью. Среднее число диагнозов составило 3,4 на одного больного. Доля лиц с постоянной, персистирующей и пароксизмальной формами ФП составила 46,4%, 20% и 29%, соответственно. Риск по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED был больше у пациентов терапевтического профиля ($4,27 \pm 1,66$ и $1,48 \pm 0,95$), чем у пациентов хирургического профиля ($3,57 \pm 1,70$ и $1,06 \pm 0,74$; $p < 0,05$). Среднее число лекарственных препаратов, назначенных по поводу ССЗ, было 4,8. Частота прогностически значимых медикаментозных назначений по поводу ССЗ возросла в стационаре, по сравнению с амбулаторным этапом, в среднем в 1,2 раза. У пациентов отделений терапевтического профиля частота прогностически значимых медикаментозных назначений при выписке была выше, чем в отделениях хирургического профиля (77,0% и 57,1%; $p < 0,0001$), в т.ч. антикоагулянтов (65,8% и 48,3%; $p < 0,0001$). Частота соответствия медикаментозных назначений в стационаре клиническим рекомендациям была недостаточной (в среднем 67,6%), при этом в кардиологической группе отделений она была значимо выше, чем в других отделениях.

Заключение. Среди госпитализированных в многопрофильный стационар больные с ФП составили 4,2%, причем в отделениях терапевтического профиля доля лиц с данным диагнозом была больше в 4 раза, чем в хирургических. Большинство включенных в регистр пациентов имели сочетанные ССЗ. Соответствие лекарственной терапии ССЗ клиническим рекомендациям было недостаточным, особенно на амбулаторном этапе, а также в хирургических отделениях стационара.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистр, структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания, многопрофильный стационар, отделения терапевтического и хирургического профиля, клинические рекомендации.

Для цитирования: Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Надежкина К.Н., Артемова М.Н., Жилин Д.Н., Федотова Е.Е., Загребельный А.В., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):495-505. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505>

Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA AF-Tula Registry)

Marat N. Valiakhmetov^{1*}, Tatiana A. Gomova¹, Mikhail M. Loukianov², Sergey Yu. Martsevich², Kristina N. Nadejkina¹, Maria N. Artemova¹, Dmitry N. Jilin¹, Elena E. Fedotova¹, Alexander V. Zagrebelsky², Egor V. Kudryashov², Sergey A. Boytsov²

¹ Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

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

Aim. To determine the proportion of patients with atrial fibrillation (AF) among hospitalized patients in the departments of the multidisciplinary hospital and to study the structure of the associated cardiovascular diseases (CVD) and drug therapy within the RECVAZA AF-Tula hospital registry.

Material and methods. All patients with a diagnosis of AF in the patient's chart ($n=1225$) were included into the RECVAZA AF-Tula registry; that is 4.2% of 29018 patients hospitalized to the Tula Regional Clinical Hospital in 2013. The structure of the associated cardiovascular diseases, as well as drug therapy, was evaluated on the basis of data in the medical documentation.

Results. The mean age of patients with AF was 69.6 ± 9.9 years, men was 47.8%. 87.5% of patients had a combination of AF with hypertension, 75.1% – with ischemic heart disease, and 81.4% – with chronic heart failure. The average number of diagnoses was 3.4 per patient. The proportion of patients with permanent, persistent and paroxysmal forms of AF was 46.4%, 20%, and 29%, respectively. The risk score according to the CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scales was higher in patients of therapeutic profile (4.27 ± 1.66 and 1.48 ± 0.95) than this in patients of surgical profile (3.57 ± 1.70 and 1.06 ± 0.74 , $p < 0.05$). Average number of medicines for the treatment of cardiovascular diseases was 4.8. The frequency of prognostically significant drug prescriptions for CVD increased in hospital, in comparison with the outpatient stage, by an average of 1.2 times. Frequency of prescribing prognostically significant medications at discharge was higher in the therapeutic departments than this in the surgical departments (77.0% vs 57.1%, $p < 0.0001$), including anticoagulants (65.8% vs 48.3%, $p < 0.0001$). The frequency of compliance of drug prescriptions with clinical guidelines in the hospital was insufficient (on average 67.6%); whereas in the cardiology group of departments it was significantly higher than this in departments of other profiles.

Conclusion. Patients with AF accounted for 4.2% of all hospitalized patients in a multidisciplinary hospital. The proportion of patients with AF in the therapeutic departments was 4 times more than that in the surgical departments. Most patients enrolled in the registry had associated CVD. The compliance of drug therapy of CVD to clinical guidelines was insufficient, especially at the outpatient stage, as well as in the surgical departments of the hospital.

Keywords: atrial fibrillation, registry, hospitalization structure, associated cardiovascular diseases, multidisciplinary hospital, departments of therapeutic and surgical profile, clinical guidelines.

For citation: Valiakhmetov M.N., Gomova T.A., Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Nadejkina K.N., Artemova M.N., Jilin D.N., Fedotova E.E., Zagrebnyy A.V., Kudryashov E.V., Boytsov S.A. Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVAZA AF-Tula Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):495-505. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505

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

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 08.08.2017

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и встречается у 1-2% населения, чаще регистрируется у мужчин, причем с возрастом заболеваемость данной патологией растет [1-3]. Показано, что общая смертность среди пациентов с ФП в 1,7 раза, а сердечно-сосудистая – в 2 раза выше, чем в целом в популяции [1,2,4]. Наличие ФП многократно повышает риск развития кардиоэмболического мозгового инсульта (МИ) [4-7].

Структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии у больных с ФП, особенно при наличии трех и более сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также качество медикаментозной терапии у данной категории коморбидных пациентов, в т.ч. в условиях многопрофильного стационара, изучены недостаточно [8,9]. Изучить структуру сочетанных ССЗ у больных с ФП, а также оценить качество лечения данной категории пациентов в реальной клинической практике позволяет создание регистров больных с ФП [9,10-16].

В клинических рекомендациях подчеркнуто, что антикоагулянтная терапия значимо снижает риск кардиоэмболического МИ у больных с ФП [1,2,5]. Однако, по данным как международных, так и российских исследований, является недостаточной частота назначения данной группы лекарственных препаратов (ЛП)

при ФП [9,17-22], а также других медикаментозных назначений, влияющих на прогноз с учетом сочетания ФП с другими ССЗ [9,17,23-25].

По данным медицинской статистики в Тульской области в 2013 г. с болезнями системы кровообращения (БСК) было зарегистрировано 489516 человек (31943,7 на 100000 населения). При этом заболеваемость БСК была в 1,4 раза больше, чем в целом по РФ и являлась наиболее высокой среди субъектов РФ, входящих в Центральный федеральный округ РФ [26]. Доля лиц с ФП среди больных с БСК, в т.ч. среди госпитализированных в стационары Тульской области, не уточнялась, что, прежде всего, связано с особенностями кодирования диагноза в медицинской документации при наличии коморбидности, структура которой недостаточно проанализирована и отражена в статистической отчетности учреждений здравоохранения.

Исследование РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний у больных с фибрилляцией предсердий (РЕКВАЗА ФП-Тула) проведено на базе Тульской областной клинической больницы. Протокол, дизайн, первичная документация исследования разработаны сотрудниками ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России. Настоящее исследование является первым в Тульской области по изучению структуры гос-

питализации, сочетанных ССЗ и медикаментозной терапии у больных с ФП в условиях реальной клинической практики многопрофильного стационара.

Цель исследования – определить долю больных с фибрилляцией предсердий среди госпитализированных в многопрофильный стационар и оценить структуру сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний, медикаментозной терапии у данной категории пациентов в рамках госпитального регистра РЕКВАЗА ФП-Тула.

Материал и методы

В Регистр кардиоваскулярных заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий (РЕКВАЗА ФП-Тула) были включены все пациенты с диагнозом ФП в истории болезни, госпитализированные в 2013 г. в различные отделения Тульской областной клинической больницы: всего 1225 человек из общего числа 29018 госпитализированных. Средний возраст больных составил $69,6 \pm 9,9$ лет, доля лиц мужского пола – 47,8%.

Критериями включения пациентов в Регистр были:

- указание на ФП в клиническом диагнозе истории болезни;
- дата госпитализации в период с 01.01.2013 по 31.12.2013 гг. (при наличии двух и более госпитализаций за указанный период анализировались данные первой из них);
- постоянное проживание в г. Тула или Тульской области;
- возраст 18 лет и старше.

Из отделений терапевтического профиля было включено в Регистр 982 пациента, из отделений хирургического профиля – 243 пациента (табл. 1). Структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии, сопутствующих заболеваний, а также медикаментозная терапия были оценены на основании данных истории болезни. Процент соответствия клиническим рекомендациям медикаментозной терапии по поводу ССЗ оценивали как для отдельных прогностически значимых показаний, так и для совокупности данных показаний (в этом случае определялось отношение общего числа сделанных назначений к суммарному числу показаний для их осуществления).

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с помощью критерия Стьюдента, статистическая значимость различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с применением критерия хи-квадрат. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистических пакетов STATISTICA и SPSS.

Результаты

Доля больных с ФП от всех госпитализированных в стационар составила 4,2%, при этом для отделений терапевтического профиля она была 6,8%, а хирургического – 1,7% ($p < 0,0001$; табл. 1). В отделениях терапевтического профиля наибольшими число и доля пациентов с ФП были в отделении кардиологии –

Table 1. The total number of hospitalized patients, including those with atrial fibrillation, in the various departments of the Tula Regional Clinical Hospital in 2013

Таблица 1. Общее число госпитализированных больных, включая лиц с ФП, в отделениях различного профиля Тульской ОКБ в 2013 г.

Терапевтический профиль			Хирургический профиль		
Отделения	Пациенты с ФП, n (%)	Всего, n	Отделения	Пациенты с ФП, n (%)	Всего, n
Неотложная кардиология	153 (17,4)	879	Общая хирургия	26 (2,6)	1007
Кардиология	340 (32,1)*	1058	Сосудистая хирургия	67 (5,5)+++	1214
Эндокринология	22 (2,0)	1088	Торакальная хирургия	21 (3,2)	655
Ревматология	49 (4,5)	1080	Нейрохирургия	12 (1,1)	1124
Неврология	40 (2,5)	1578	Ожоговое	18 (5,0)	362
Неврология ОНМК	136 (15,4)	885	Травматология	12 (1,0)	1253
Инфекция	17 (2,0)	815	Урология	45 (2,7)	1684
Нефрология	5 (0,5)	1004	Гинекология	3 (0,2)	1509
Гематология	13 (0,7)	1931	Проктология	5 (0,6)	864
Гастроэнтерология	14 (1,7)	826	Оториноларингология	3 (0,2)	1385
Пульмонология	40 (3,5)	1159	Офтальмология	28 (1,0)	2887
Неврология Центра реабилитации	48 (4,2)	1150	Нейрохирургия	3 (0,4)	701
Терапия Центра реабилитации	105 (11,4)	920	–	–	–
Все пациенты	982 (6,8)	14373	Все пациенты	243 (1,7)	14645

*** $p < 0,0001$ по сравнению с другими отделениями; +++ $p < 0,0001$ по сравнению с другими отделениями хирургического профиля
 ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Cardiology group Кардиологическая группа (n=493)	Neurological group Неврологическая группа (n=224)	Therapeutic group Терапевтическая группа (n=265)
<ul style="list-style-type: none"> • Emergency cardiology/ Неотложная кардиология • Cardiology / Кардиология 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurology / Неврология • Neurology of Stroke / Неврология ОНМК • Neurology of the Rehabilitation Center / Неврология Центра реабилитации 	<ul style="list-style-type: none"> • Infectious / Инфекционное • Nephrology / Нефрология • Hematology/ Гематология • Gastroenterology/ Гастроэнтерология • Pulmonology/ Пульмонология • Therapy of the Rehabilitation Center/ Терапия Центра реабилитации • Endocrinology/ Эндокринология • Rheumatology/ Ревматология

Figure 1. Groups of therapeutic departments in the register RECVASA AF – Tula

Рисунок 1. Группы отделений терапевтического профиля в регистре РЕКВАЗА ФП-Тула

340 (32,1%), а в хирургическом профиле – в отделении сосудистой хирургии – 67 (5,5%). При этом доля пациентов с ФП в отделении кардиологии оказалась достоверно больше, чем в любом другом из анализируемых отделений стационара, а в сосудистой хирургии – больше, чем в других отделениях хирургического профиля ($p < 0,0001$).

С целью более детального анализа данных нами были выделены три группы отделений терапевтического профиля: «кардиологическая», «неврологическая» и «терапевтическая», в которые включены 493, 224 и 265 пациентов, соответственно (рис. 1).

Средний возраст пациентов с ФП в отделениях терапевтического и хирургического профиля (табл. 2) существенно не отличался ($69,4 \pm 10,0$ и $70,4 \pm 9,3$), в т.ч. было выявлено, что доля лиц пожилого возраста (60 лет и старше) составила 84,5% и 86,0%, соответственно ($p > 0,05$), а в целом по стационару – 84,8%. По сравнению с больными кардиологических отделений пациенты неврологических отделений были значимо старше, а терапевтических – моложе ($p < 0,05$). Не было выявлено значимых различий доли лиц мужского

и женского пола в сравниваемых группах отделений ($p > 0,05$).

Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED был больше у пациентов терапевтического профиля ($4,27 \pm 1,66$ и $1,48 \pm 0,95$), чем у пациентов хирургического профиля ($3,57 \pm 1,70$ и $1,06 \pm 0,74$, соответственно), $p < 0,05$ (табл. 2). Кроме того, по сравнению с пациентами кардиологических отделений риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений был достоверно выше в неврологических отделениях и ниже – в терапевтических ($p < 0,05$).

Сочетание ФП с другими ССЗ было выявлено у 1189 (97,1%) пациентов (табл. 3), в т.ч. с артериальной гипертонией (АГ) у 1072 (87,5%), с ишемической болезнью сердца (ИБС) – у 920 (75,1%), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – у 997 (81,4%). Среднее число этих диагнозов ССЗ (включая ФП) составило 3,4 на одного больного. Три и более из вышеперечисленных диагнозов имели 86,7% больных, включенных в Регистр, в т.ч. четыре диагноза – 60,2%. Доля лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), со-

Table 2. Age, gender characteristics and risk of thromboembolic, hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation in the groups of therapeutic and surgical departments

Таблица 2. Возрастная и гендерная характеристики и риск тромбоэмболических, геморрагических осложнений у больных с ФП в группах отделений терапевтического и хирургического профиля

Группа отделений	Возраст	Мужчины (%)	Женщины (%)	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED
Кардиологическая (n=493)	69,8±10,2	49,7	50,3	4,17±1,56	1,44±0,93
Неврологическая (n=224)	73,1±9,5*	44,6	55,4	5,28±1,65*	1,99±0,95*
Терапевтическая (n=265)	65,8±8,9*	42,3	57,7	3,59±1,45*	1,11±0,78*
Терапевтический профиль (все; n=982)	69,4±10,0	46,6	53,4	4,27±1,66	1,48±0,95
Хирургический профиль (n=243)	70,4±9,3	52,7	47,3	3,57±1,7*†	1,06±0,74*†
Все отделения (n=1225)	69,6±9,9	47,8	52,2	4,13±1,69	1,39±0,93

* $p < 0,05$ по сравнению с кардиологической группой отделений; † $p < 0,05$ по сравнению с отделениями терапевтического профиля

Table 3. Combined cardiovascular diseases in patients with atrial fibrillation in various groups of therapeutic and surgical departments

Таблица 3. Сочетанная сердечно-сосудистая патология у лиц с ФП в различных группах отделений терапевтического профиля и в отделениях хирургического профиля

Группа отделений	АГ (%)	ИБС (%)	ХСН (%)	ИМ в анамнезе (%)	МИ в анамнезе (%)
Кардиологическая (n=493)	91,1	79,8	95,1	29,6	12,3
Неврологическая (n=224)	93,3	74,1	65,6*	14,7*	76,7*
Терапевтическая (n=265)	83,1*	72,6*	85,7*	16,9*	10,9
Терапевтический профиль (все; n=982)	89,6	76,7	86,0	22,8	26,7
Хирургический профиль (n=243)	79,0*. [†]	68,7*. [†]	62,6*. [†]	14,4*. [†]	12,3 [†]
Все отделения (n=1225)	87,5	75,1	81,4	21,1	23,8

*p<0,05 по сравнению с кардиологической группой отделений; [†]p<0,05 по сравнению с отделениями терапевтического профиля
 АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт

ставила 21,1% (n=259), мозговой инсульт (МИ) – 23,8% (n=291).

У пациентов отделений терапевтического профиля (в сравнении с хирургическим) достоверно чаще встречались АГ, ИБС, ХСН, перенесенные ИМ и МИ, p<0,05 (табл. 3). По сравнению с пациентами кардиологических отделений у больных неврологических отделений достоверно реже диагностировались ХСН и ИМ в анамнезе, но чаще – МИ. В терапевтических отделениях по сравнению с кардиологическими реже имели место АГ, ИБС, ХСН и перенесенный ИМ (p<0,05). Среднее число ССЗ, включая ФП, было наибольшим в кардиологических отделениях – 3,7, а в неврологических и терапевтических составило 3,3 и 3,4.

В табл. 4 показано, что доля лиц с постоянной формой ФП была большей, чем с пароксизмальной и персистирующей, как в целом по больнице, так и во всех группах отделений. Исключение составила группа кардиологических отделений, где доля пациентов с персистирующей формой была несколько выше, чем с постоянной – 40,1% и 36,1%, соответственно. По сравнению

с кардиологическими отделениями постоянная форма ФП регистрировалась в неврологических и терапевтических отделениях чаще в 1,7 и в 1,3 раза, соответственно (p<0,05). Частота наличия пароксизмальной формы ФП была более высокой в терапевтической и кардиологической группах отделений (27,9% и 22,5%) по сравнению с неврологической и хирургической группами (14,7% и 11,1%; p<0,05).

Необходимо отметить высокую частоту постановки диагноза «персистирующая форма ФП» врачами кардиологических отделений (40,1%), что в 2,2 раза больше, чем в отделениях хирургического профиля (18,1%; p<0,0001).

Максимальная доля больных с ФП без указания ее формы (что является недостатком диагностики), была отмечена в историях болезни отделений хирургического профиля (16,4%), что было в 10,2 раза чаще, чем в отделениях терапевтического профиля (1,6%; p<0,05). Следует отметить, что случаи с указанием на впервые выявленную ФП нами были объединены с группой пациентов, у которых отсутство-

Table 4. Atrial fibrillation forms in patients hospitalized in the therapeutic and surgical departments and total in the hospital

Таблица 4. Формы ФП у больных, госпитализированных в отделения терапевтического, хирургического профилей и в целом по больнице

Группы отделений	Форма ФП (%)			
	Постоянная форма	Пароксизмальная форма	Персистирующая форма	Не указана
Кардиологическая (n=493)	36,1	22,5	40,1	1,3
Неврологическая (n=224)	61,6*	14,7*	21,4*	2,3
Терапевтическая (n=265)	45,3*	27,9	24,9*	1,9
Терапевтический профиль (все; n=982)	44,4	22,2	31,8	1,6
Хирургический профиль (n=243)	54,4*. [†]	11,1*. [†]	18,1*. [†]	16,4*. [†]
Все отделения (n=1225)	46,4	20,0	29,0	4,6

*p<0,05 по сравнению с кардиологической группой отделений; [†]p<0,05 по сравнению с отделениями терапевтического профиля. ФП – фибрилляция предсердий

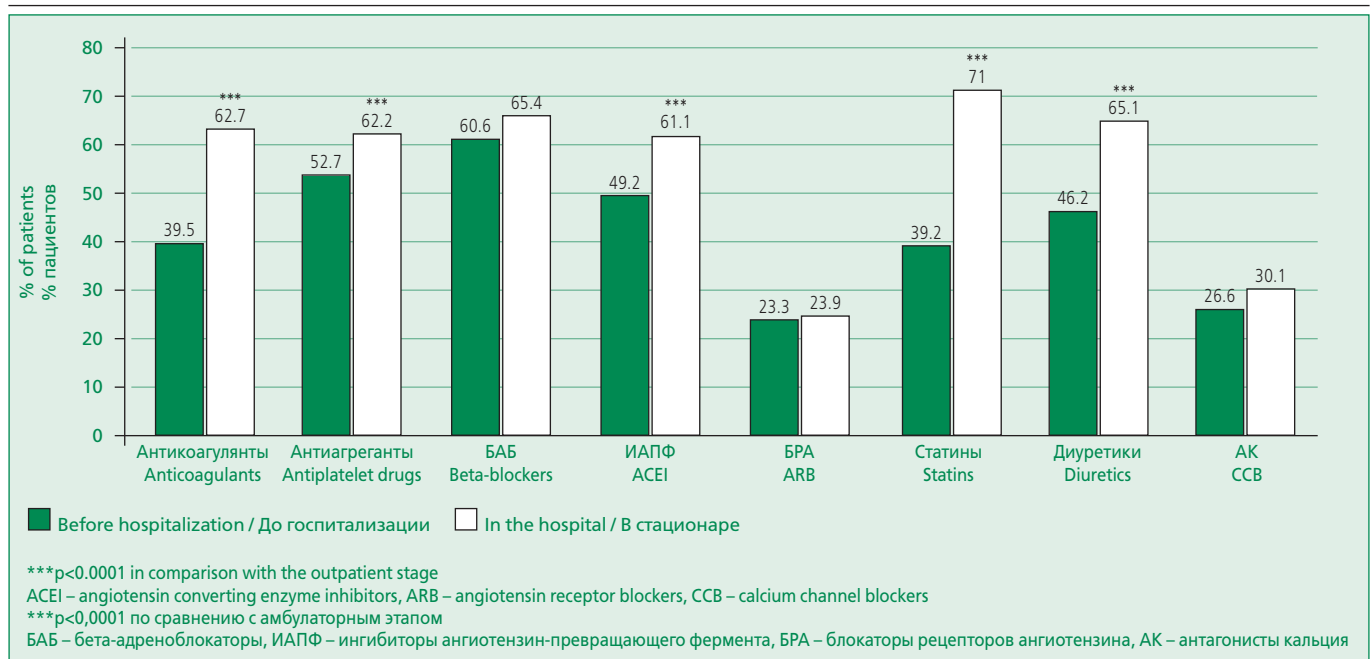


Figure 2. Frequency of prescription of groups of drugs on out-patient stage before hospitalization and in the hospital

Рисунок 2. Частота назначения отдельных групп препаратов на амбулаторном этапе до госпитализации и при выписке из стационара

вали указания на форму ФП (т.к. к концу госпитализации вместо впервые выявленной ФП должна быть указана одна из трех вышеперечисленных форм, но этого не было сделано).

Хирургические вмешательства были выполнены у 140 из 243 (57,6%) больных с ФП отделений хирургического профиля, в т.ч. экстренные вмешательства по поводу хирургической патологии – у 46 (18,9%). Важно отметить, что 33 из 46 экстренных оперативных вмешательств (71,7%) было осуществлено в отделении сосудистой хирургии, в связи с наличием тромбозов и тромбоэмболий артерий.

При анализе медикаментозной терапии была сопоставлена частота назначения основных групп лекарственных препаратов до госпитализации и при лечении в стационаре (рис. 2). На госпитальном этапе по сравнению с амбулаторным достоверно возросла частота назначения статинов (в 1,8 раза), антикоагулянтов (в 1,6 раза), диуретиков (в 1,4 раза), антиагрегантов и ингибиторов АПФ (в 1,2 раза; $p<0,0001$). Не было значимого изменения частоты назначения β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА).

Результаты, приведенные в табл. 5, указывают на то, что у больных отделений терапевтического профиля на госпитальном этапе достоверно возросла частота назначения статинов (в 1,9 раза), антикоагулянтов (в 1,6 раза), диуретиков и ИАПФ – в 1,5 и 1,3 раза, антиагрегантов и антагонистов кальция – в 1,2 раза ($p<0,0001$). В отделениях хирургического профиля по сравнению с амбулаторным этапом возросла только ча-

стота назначения статинов (в 1,5 раза, $p=0,0006$), а бета-адреноблокаторы использовали в 1,5 раза реже ($p=0,0007$).

В отделениях терапевтического профиля отношение частоты назначения ИАПФ к частоте назначения БРА возросло с 2,0 до 2,3, а в хирургическом профиле – с 3,2 до 4,9, т.е. врачи стационара отдавали предпочтение ИАПФ по сравнению с БРА.

Необходимо отметить, что в отделениях терапевтического профиля данные о медикаментозной терапии больных с ФП на догоспитальном этапе имелись в 573 из 982 (58,3%) историй болезни, а в отделениях хирургического блока – лишь у 80 из 240 (32,9%) пациентов ($p<0,0001$), при этом в целом по больнице – только у 653 из 1225 (53,3%). Следует констатировать отсутствие данных в истории болезни о медикаментозной терапии на догоспитальном этапе почти в половине историй болезни стационара, а у пациентов отделений хирургического профиля – в 2/3 случаев, что существенно усложняет совокупную оценку качества медикаментозного лечения перед госпитализацией.

Среднее число лекарственных препаратов, назначенных по поводу ССЗ, составило 4,8 (в т.ч. в отделениях терапевтического профиля – 5,4 и хирургического – 3,9).

Частота прогностически значимых медикаментозных назначений (табл. 6) по поводу ССЗ возросла в стационаре по сравнению с амбулаторным этапом в среднем в 1,2 раза (в отделениях терапевтического профиля таковая увеличилась в 1,4 раза, а хирургического – снизилась в 1,1 раза). Антикоагулянтная терапия у боль-

Table 5. The frequency of prescribing the main groups of drugs in patients with atrial fibrillation before hospitalization and at discharge from the hospital

Таблица 5. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов больным с ФП перед госпитализацией и при выписке из стационара

Группа лекарственных препаратов	Отделения терапевтического профиля (n=982)			Отделения хирургического профиля (n=243)		
	перед госпитализацией	при выписке	p	перед госпитализацией	при выписке	p
Антикоагулянты, %	40,0	65,8	<0,0001	36,2	48,3	0,07
Антиагреганты, %	54,1	64,1	0,0001	42,5	52,7	0,12
Бета-адреноблокаторы, %	59,3	69,2	0,0001	70,0	47,3	0,0006
Ингибиторы АПФ, %	48,2	62,8	<0,0001	56,2	53,2	0,64
БРА, %	24,1	26,7	0,26	17,5	10,8	0,13
Статины, %	39,6	74,5	<0,0001	36,2	54,2	0,007
Диуретики, %	46,1	68,8	<0,0001	47,5	47,8	0,96
Антагонисты кальция, %	26,9	31,4	0,06	23,7	23,6	0,98

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

Table 6. Frequency of compliance with clinical guidelines for prescribing major groups of drugs in patients with atrial fibrillation and concomitant cardiovascular disease before admission and hospital discharge

Таблица 6. Частота соответствия клиническим рекомендациям назначений основных групп лекарственных препаратов больным с ФП и сочетанной сердечно-сосудистой патологией перед госпитализацией и при выписке из стационара

Группа ЛП/показание к их назначению	Отделения терапевтического профиля (n=982)		Отделения хирургического профиля (n=243)		Все отделения (n=1225)	
	Перед госпитализацией	При выписке	Перед госпитализацией	При выписке	Перед госпитализацией	При выписке
Антикоагулянты, %	40,0	65,8*	36,2	48,3	39,5	62,7*
Ингибиторы АПФ/БРА при ХСН, %	72,5	91,1*	76,1	66,2	72,9	87,6*
Бета-адреноблокаторы при ХСН, %	61,3	70,4*	76,1	61,9*	63,0	69,2*
Бета-адреноблокаторы при ИМ в анамнезе, %	63,6	82,8*	75,0	57,6	64,5	79,5*
Статины при ИБС, %	43,5	78,7*	37,5	59,0*	42,8	75,4*
Статины при ИМ в анамнезе, %	57,1	88,7*	41,7	54,5	55,9	84,2*
Статины при МИ в анамнезе, %	35,0	75,5*	42,8	65,4	35,9	74,5*
Средняя частота соответствия назначений КР, %	54,1	77,0*	62,5	57,1	54,5	67,6*

*p<0,05 по сравнению с исходным значением
 ЛП – лекарственный препарат, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность,
 ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, КР – клинические рекомендации

ных с ФП проводилась на госпитальном этапе в 1,6 раз чаще ($p<0,0001$). Частота медикаментозных назначений с доказанным благоприятным действием на прогноз была при выписке в среднем в 1,3 раза выше у пациентов отделений терапевтического профиля, чем в отделениях хирургического профиля (77,0% и 57,1%; $p<0,0001$), в т.ч. антикоагулянтов – в 1,4 раза (65,8% и 48,3%; $p<0,0001$). Частота соответствия медикаментозных назначений в стационаре клиническим ре-

комендациям была недостаточной (в среднем 67,6%).

Из данных табл. 7 следует, что средняя частота медикаментозных назначений по поводу ССЗ с доказанным благоприятным действием на прогноз у больных ССЗ была наибольшей в кардиологических отделениях (83,8%), а в неврологических и терапевтических отделениях составила 70% и 66,7%, т.е. в 1,2 и 1,3 раза меньше ($p<0,05$). При этом в кардиологической группе отделений она была значимо выше (83,8%), чем в невроло-

Table 7. Frequency of compliance with clinical guidelines for prescribing the main groups of drugs in patients with atrial fibrillation and concomitant cardiovascular diseases in the therapeutic departments at discharge from the hospital (%)
Таблица 7. Частота соответствия клиническим рекомендациям назначений основных групп лекарственных препаратов больным с ФП и сочетанной сердечно-сосудистой патологией при выписке из отделений терапевтического профиля (%)

Группа ЛП/показания к их назначению	Группы отделений терапевтического профиля		
	Кардиологическая (n=493)	Неврологическая (n=224)	Терапевтическая (n=265)
Антикоагулянты, %	79,9	54,5*	49*
Ингибиторы АПФ/БРА при ХСН, %	96,5	86,4*	82,6*
Бета-адреноблокаторы при ХСН, %	68,5	76,9	70,1
Бета-адреноблокаторы при ИМ в анамнезе, %	80,7	81,2	90,9
Статины при ИБС, %	93,6	65,2*	59,9*
Статины при ИМ в анамнезе, %	94,5	71,8*	81,8*
Статины при МИ в анамнезе, %	90,9	72,4*	60,9*
Средняя частота соответствия назначений КР, %	83,8	70,0*	66,7*

* $p < 0,05$ по сравнению с кардиологической группой отделений
 ЛП – лекарственный препарат, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт,
 КР – клинические рекомендации

гических (70%), других терапевтических (66,7%), а также в хирургических отделениях (57,1%; $p < 0,05$).

В кардиологических отделениях больным с ФП достоверно чаще, чем неврологических и терапевтических назначались антикоагулянты (в 1,5 и 1,6 раза, соответственно), а также ИАПФ/БРА при сочетании с ХСН, и статины при наличии ИБС, перенесенных ИМ и МИ ($p < 0,05$). Исключение составило назначение бета-адреноблокаторов при ХСН и при ИМ в анамнезе: 68,5% и 80,7% в кардиологических отделениях по сравнению с 76,9% и 81,2% в неврологических, и с 70,1% и 90,9% – в терапевтических ($p > 0,05$).

Тенденция к более редкому назначению бета-адреноблокаторов при ХСН и ИМ в анамнезе у пациентов кардиологических отделений в значительной степени была обусловлена большей частотой назначения антиаритмических препаратов (прежде всего, амиодарона и соталола). В отделениях кардиологии антиаритмические препараты назначались в 26,6% случаев, что в 2,7 раза чаще, чем в неврологических (9,8%; $p < 0,0001$), а также в 1,6 раза чаще, чем в терапевтических (16,2%; $p = 0,001$).

Таким образом, в целом по стационару на госпитальном этапе частота лекарственных назначений достоверно чаще соответствовала клиническим рекомендациям по лечению больных ССЗ, чем на догоспитальном, хотя и оставалась недостаточной. Однако достоверность данных различий имела место только у пациентов отделений терапевтического профиля, преимущественно в группах кардиологических и неврологических отделений.

Обсуждение

По данным исследования РЕКВАЗА ФП-Тула выявлено, что больные с ФП составили 4,2% от числа госпитализированных в многопрофильный стационар. Это существенно выше, чем в популяции (1-2%), но значительно меньше, чем среди больных ССЗ, обращающихся в поликлиники (в среднем 10-20%) [1-3,9-23].

Наибольшее число больных с ФП было выявлено в отделениях терапевтического профиля, максимальной их доля была в обоих кардиологических отделениях. Возрастной состав пациентов с ФП – люди преимущественно пожилого возраста (84,8% пациентов были старше 60 лет), что сходно с данными других госпитальных регистров [14,21,22,24].

Важно отметить, что большинство больных (86,7%), включенных в Регистр, имели три и более диагнозов ССЗ (включая ФП). Подобные результаты были получены ранее лишь в отдельных исследованиях [8,9], данный вопрос недостаточно отражен в клинических рекомендациях. Научную новизну и практическую значимость имеют полученные результаты по сравнительной характеристике больных с ФП в отделениях терапевтического и хирургического профиля. К сожалению, качество диагностики и медикаментозной терапии, назначенной по поводу ССЗ больным хирургических отделений, было значительно ниже, чем в терапевтическом профиле (57,1% соответствия клиническим рекомендациям назначений по поводу ССЗ по сравнению с 77,0%; $p < 0,0001$), что требует совершенствования междисциплинарного подхода к

лечению больных с хирургической патологией и ФП в сочетании с другими ССЗ.

Сравнение качества диагностики и лечения в кардиологических, неврологических и терапевтических группах отделений терапевтического профиля показало значительно более высокий процент соответствия клиническим рекомендациям прогностически значимых медикаментозных назначений по поводу ССЗ в отделениях кардиологии (83,3% по сравнению с 70,0% и 67,7%; $p < 0,05$), что было ожидаемо. Тем не менее, и в кардиологических отделениях в 16,7%, т.е. в 1/6 части случаев, данные назначения не осуществлялись.

Постоянная форма зарегистрирована почти у половины пациентов с ФП (46,4%), т.е. существенно чаще, чем пароксизмальная и персистирующая (20% и 29%), при этом нельзя исключить разночтений в определении форм ФП у больных не кардиологических отделений различными консультантами-кардиологами. Наиболее обоснованным это распределение представляется в кардиологических отделениях. Тем не менее, нельзя исключить гипердиагностику персистирующей формы ФП врачами кардиологических отделений, т.к. частота определения данной формы ФП (41,1% случаев) была значительно выше, чем в других исследованиях (4-35%) [9-16, 22, 23]. Важно отметить, что в 4,6% случаев форма ФП не указывалась (это серьезный недостаток диагностики), причем в хирургических отделениях это было в 10 раз чаще, чем в терапевтических.

Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечений по шкале HAS-BLED был больше у пациентов отделений терапевтического профиля. Это, прежде всего, обусловлено тем фактом, что у них (в сравнении с пациентами хирургического профиля) достоверно чаще встречались АГ, ИБС, ХСН, перенесенные ИМ и МИ.

Необходим тщательный сбор анамнеза для точного определения риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и формы ФП, особенно, при впервые возникшей ФП у больных в отделениях хирургического профиля, где пароксизм ФП может стать следствием болевого синдрома, электролитных нарушений или психоэмоционального стресса, и, возможно, не требовать пожизненного назначения антикоагулянтной терапии. Требуется дополнительное изучение вопроса о «спровоцированных» пароксизмах ФП у больных хирургических и реанимационных отделений, вызванных выраженными метаболическими нарушениями (в т.ч. электролитными), кровопотерей, интоксикацией, развитием острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, выраженным болевым синдромом при хирургической, в т.ч. травматологической патологии и т.д.

Регистр фибрилляции предсердий РЕКВАЗА ФП-Тула выявил недостаточное соответствие клиническим рекомендациям медикаментозного лечения (в том числе антикоагулянтной терапии) на догоспитальном этапе у пациентов с фибрилляцией предсердий в Тульской области (на примере Тульской областной клинической больницы). Частота назначения основных групп лекарственных препаратов для лечения ССЗ на амбулаторном этапе была недостаточной у пациентов обоих профилей, но достоверно возросла в стационаре, преимущественно за счет «кардиологических» отделений терапевтического профиля. Та же тенденция выявилась по назначению прогноз-модифицирующей лекарственной терапии при ССЗ. Необходимо отметить, что проведение оценки качества лечения на догоспитальном этапе было затруднено из-за отсутствия информации о принимаемых на амбулаторном этапе лекарственных препаратах почти в половине случаев (а в хирургических отделениях – более чем в 2/3 случаев).

Динамика частоты назначения бета-адреноблокаторов на госпитальном этапе по сравнению с догоспитальным была противоположной в отделениях терапевтического и хирургического профилей. В терапевтическом профиле она возросла с 59,3% до 69,2% ($p = 0,0001$), а в хирургическом – снизилась с 70% до 47,3% ($p = 0,0006$), преимущественно за счет отделения сосудистой хирургии, где бета-адреноблокаторы при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей заменялись пульс-урежающими недигидропиридиновыми антагонистами кальция (верапамил, дилтиазем).

Существенным, но недостаточным являлось увеличение назначения антикоагулянтов больным с ФП «неврологической» и «терапевтической» групп отделений. Это указывает на недостаточную осведомленность неврологов и врачей «терапевтической» группы отделений в вопросах вторичной медикаментозной профилактики у больных ССЗ. У больных с ФП, включенных в Регистр, недостаточной была частота назначения ИАПФ/БРА при ХСН, при перенесенном ИМ; бета-адреноблокаторов – при ХСН, при перенесенном ИМ; статинов – при ИБС, перенесенных ИМ и МИ. Сходные результаты были получены в регистрах РЕКВАЗА, выполненных в других регионах РФ [9, 21-25].

Заключение

Среди госпитализированных в многопрофильный стационар больные с ФП составили 4,2%, причем, в отделениях терапевтического профиля доля лиц с данным диагнозом была в 4 раза больше, чем в хирургических. Большинство включенных в регистр имели сочетанные ССЗ (в среднем 3,4 в совокупности с ФП), по поводу чего было назначено в среднем 4,8 лекарственных препарата. Выявлено недостаточное соответствие клиниче-

ским рекомендациям лекарственной терапии ССЗ в стационаре (67,6%), в т.ч. в отделениях хирургического профиля (57,1%), и, особенно, на амбулаторном этапе (54,5%). При этом наиболее высокой была частота прогностически значимых назначений в кардиологических отделениях (83,8%). Повышение этого соответствия является важным резервом улучшения качества лечения больных с ФП и сочетанными ССЗ.

References / Литература

1. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
2. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 06.08.2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 06.08.2017.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
4. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L., et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Euro Heart J.* 2013;34:1061-7.
5. AHA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014;45:3754-832.
6. Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486.
7. Lip G.Y., Nieuwlaar R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
8. Garcia-Acuña J.M., González-Juanatey J.R., Alegria Ezquerro E., et al. Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(9):943-52.
9. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77].
10. Piccini J. P., Fraulo E. S., Ansell J. E., et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J*. 2011;4:606-12.
11. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J*. 2012;163(1):13-19.e1.
12. Alam M., Bhandari S.J., Shahzad S.A., Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3):283-91.
13. Oldgren J., Healey J.S., Ezekowitz M., et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2015;131(7):e352.
14. Christiansen C.B., Olesen J.B., Gislason G., et al. Cardiovascular and non-cardiovascular hospital admissions associated with atrial fibrillation: a Danish nationwide, retrospective cohort study *BMJ Open* 2013;3:e001800.
15. De Caterina R., Renda G., Sangiulio R., et al. Management of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation in Italy: baseline data from the PREFER in AF European Registry. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;2:99-109.
16. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of PRO-FILE registry. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;2:35-9. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;2:35-9].
17. Rodríguez-Mañero M., Bertomeu-González V., Cordero A., et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(2):103-9.
18. Waldo A.L., Becker R.C., Tapson V.F., Colgan K.J. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729-36.
19. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(1):116-123. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):116-123].
20. Linchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykin A.M., et al. What do doctors think and know about antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2014;10:32-8. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Что думают и знают врачи об анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий? Кардиология. 2014;10:32-8].
21. Stepina E.V., Loukianov M.M., Boytsov S.A., et al. Therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in combination with arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure at the hospital and outpatient stages of treatment according to the data of the register RECVASA-CLINIC. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2017;13(2):146-54. (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):146-54].
22. Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Lukyanov M.M. Structure of hospitalization and antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation in combination with coronary heart disease (data from the register RECVASA AF-Kursk). *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*. 2017;7(3):217-23. (In Russ.) [Михин В.П., Масленикова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и анти тромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). Архив Внутренней Медицины. 2017;7(3):217-23].
23. Yakusevich V.V., Pozdnyakova E.M., Yakusevich V.V. et al. Outpatient patient with atrial fibrillation: main characteristics. The first data of the register RECVASA AF - Yaroslavl. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(2):149-52. (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-Ярославль. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):149-52].
24. Stepina E.V., Loukianov M.M., Boytsov S.A., et al. Purpose of drug therapy affecting the prognosis in patients with atrial fibrillation in combination with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure according to the data of the RECVASA-CLINIC. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*; 2017;16(2):33-8. (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А., и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика; 2017;16(2):33-8].
25. Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Loukianov M.M., Kudryashov E.V. Medicamentous therapy of patients with coronary heart disease in combination with atrial fibrillation in real medical practice (the results of the register RECVASA AF-Kursk). *Kurskiy Nauchno-Prakticheskiy Vestnik "Chelovek i ego Zdorov'e"*. 2017;2:49-54. (In Russ.) [Михин В.П., Масленикова Ю.В., Лукьянов М.М., Кудряшов Е.В. Медикаментозная терапия больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной медицинской практике (результаты регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). Курский Научно-Практический Вестник «Человек и его Здоровье». 2017;2:49-54].
26. The total incidence of the entire population of Russia in 2013. Statistical material, Part II. Moscow: Federal State Biological Institute of the Central Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2014 (In Russ.) [Общая заболеваемость всего населения России в 2013 году. Статистические материалы Часть II. Москва: ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2014].

About the Authors:

Marat N. Valiakhmetov – MD, Chief Freelance Specialist-Cardiologist of the Tula Region, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Tula Regional Clinical Hospital

Tatiana A. Gomova – MD, PhD, Chief Freelance Specialist-Therapist of the Tula Region, Deputy Chief Physician for General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

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

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

Kristina N. Nadejkina – MD, Cardiologist, Out-patient Department, Tula Municipal Hospital №7

Maria N. Artemova – MD, Therapist, Tula Municipal Hospital №9

Dmitry N. Jilin – MD, Cardiologist, Cardiology Department, Tula Regional Clinical Hospital

Elena E. Fedotova – MD, Cardiologist, Clinical and Diagnostic Center, Tula Regional Clinical Hospital

Alexander V. Zagrebelnyy – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Валиахметов Марат Нафизович – главный внештатный специалист-кардиолог Тульской области, зам. главного врача по терапевтической помощи, Тульская областная клиническая больница

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., главный внештатный специалист-терапевт Тульской области, зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

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

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., руководитель отдела профилактической фармакологии, НМНИЦПМ

Надежкина Кристина Николаевна – врач-кардиолог, поликлиника ГБ №7 г. Тулы

Артемова Мария Николаевна – врач-терапевт, ГБ №9 г. Тулы

Жилин Дмитрий Николаевич – врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Тульская областная клиническая больница

Федотова Елена Евгеньевна – врач-кардиолог, клинко-диагностический центр, Тульская областная клиническая больница

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакологии, НМНИЦПМ

Кудряшов Егор Викторович – программист, лаборатория биостатистики, НМНИЦПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМНИЦПМ

Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печеночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохраненной фракции выброса левого желудочка

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

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

Цель. Изучить особенности параметров церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах при вирусных циррозах печени классов А, В, С по Child-Pugh с различными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка для улучшения диагностики стадий хронической печеночной энцефалопатии.

Материал и методы. У 107 пациентов с циррозами печени вирусной этиологии классов А, В, С по Child-Pugh с различными сывороточными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа были изучены показатели гемодинамики в общих сонных и средних мозговых артериях первого порядка обеих гемисфер, параметры эхокардиографии. Оценка стадий печеночной энцефалопатии проводилась по шкале симптомов West-Haven и тесту Рейтана (Number Connection Test) согласно рекомендациям рабочей группы XI Всемирного конгресса гастроэнтерологов.

Результаты. В общих сонных артериях при снижении компенсации цирроза печени отмечалось утолщение комплекса интима-медиа от $0,69 \pm 0,21$ мм до $0,79 \pm 0,35$ мм при циррозах печени классов А и С, соответственно. Гемисферная асимметрия средней линейной скорости кровотока имела тенденцию к увеличению от $25,1 \pm 2,42\%$ при циррозе печени класса А до $39,5 \pm 7,94\%$ при циррозе печени класса С. В средних мозговых артериях наибольшие нарушения параметров гемодинамики наблюдались при циррозе печени класса С за счет изменения скоростных показателей кровотока, увеличения гемисферной асимметрии средней линейной скорости кровотока до $33,9 \pm 10,5\%$, снижения индексов резистентности и пульсативности до $0,49 \pm 0,22$ и $1,02 \pm 0,21$, соответственно.

Заключение. При циррозах печени вирусной этиологии классов А, В, С с различными сывороточными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа с сохраненной систолической функцией левого желудочка хроническая печеночная энцефалопатия всех стадий может протекать на фоне дисциркуляторных нарушений с развитием хронической цереброваскулярной недостаточности. Длительность теста Рейтана более 200 сек, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40%, снижение скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления в бассейнах средних мозговых артерий ниже референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печеночной энцефалопатии. Степени когнитивных и дисциркуляторных нарушений взаимосвязаны со стадиями компенсации цирроза печени. При дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации цирроза печени отмечается увеличение степени когнитивных нарушений (от способности к логическому мышлению и вниманию до дезориентации во времени и в пространстве).

Ключевые слова: цирроз печени, уровни интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, церебральная гемодинамика.

Для цитирования: Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г., Николаева К.В., Хапман М.Э., Тонеева М.А. Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печеночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохраненной фракции выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):506-512. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-506-512>

Features of Cerebral Hemodynamics and Manifestations of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis of Viral Etiology at Different Compensation Stages with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

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

Aim. To study the features of the parameters of cerebral hemodynamics in extra and intracranial regions in viral hepatic cirrhosis A, B, C classes according to Child-Pugh with different serum levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha and preserved left ventricular ejection fraction for improvement of diagnostics of stages of chronic hepatic encephalopathy.

Material and methods. 107 patients with viral cirrhosis A, B, C classes according to Child-Pugh with different serum levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha were included into the study. The parameters of hemodynamics in common carotid and middle cerebral arteries of the first order of both hemispheres as well as the parameters of echocardiography were studied in all patients. Evaluation of hepatic encephalopathy stages was carried out by the West-Haven symptoms scale and the Reitan test (Number Connection Test) according to the recommendations of the Working group of the XI-th World Gastroenterology Congress.

Results. Reduction in the compensation of hepatic cirrhosis A and C classes was accompanied by a thickening of the intima-media complex in the common carotid arteries from 0.69 ± 0.21 mm to 0.79 ± 0.35 mm, respectively. The hemispheric asymmetry of the mean linear blood flow velocity

tended to increase from $25.1 \pm 2.42\%$ in cirrhosis A class to $39.5 \pm 7.94\%$ in cirrhosis C class. The greatest disorders of the hemodynamics in the middle cerebral arteries were observed in hepatic cirrhosis C class due to changes in the linear blood flow velocity parameters, increase in the hemispheric asymmetry of the average linear flow rate up to $33.9 \pm 10.5\%$, reduction in resistance and pulsatility indices to 0.49 ± 0.22 and 1.02 ± 0.21 , respectively.

Conclusion. Chronic hepatic encephalopathy of all stages can occur in the presence of discirculatory disorders with the development of chronic cerebrovascular insufficiency in viral hepatic cirrhosis A, B, C classes with different serum levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha and preserved systolic function of the left ventricle. The duration of the Number Connection Test more than 200 s, blood flow hemispheric asymmetry more than 40%, decrease in blood flow velocity parameters and vascular resistance indices in the middle cerebral artery below the reference values are associated with a poor prognosis of hepatic encephalopathy. The degrees of cognitive and discirculatory disorders are related with the stages of hepatic cirrhosis compensation. An increase in the degree of cognitive impairments (from ability to logical thinking and attention to disorientation in time and space) is observed in discirculatory disorders and decrease in the stage of cirrhosis compensation.

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

For citation: Kulikov V.E., Emelina T.A., Kazakova O.G., Nikolaeva K.V., Hapman M.E., Toneeva M.A. Features of Cerebral Hemodynamics and Manifestations of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis of Viral Etiology at Different Compensation Stages with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):506-512. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-506-512

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

Received / Поступила: 19.10.2016

Accepted / Принята в печать: 11.01.2017

Во всем мире отмечается неуклонный рост цирроза печени с быстрой инвалидизацией пациентов. В последние десятилетия проводятся исследования о влиянии цирроза печени на выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ), этиологию, стадии заболевания, психологических особенностей личности [1-4]. В современных подходах к терапии цирроза печени необходимо учитывать этиологический фактор, купирование патогенетических реакций, поддерживающих активность процесса, предупреждение прогрессирования цирроза, лечение симптомов и осложнений заболевания – портальной гипертензии, ПЭ, асцита, асцита-перитонита и гепаторенального синдрома. Печеночная энцефалопатия может носить субклинический характер, а летальность среди пациентов составляет до 10%, и связана большей частью с сопутствующей патологией, а не с осложнениями портальной гипертензии [5-8]. Поэтому оценка степени ПЭ и соответствующий индивидуализированный подход к каждому пациенту в плане подбора терапии позволяют значительно уменьшить ее проявления и улучшить качество жизни пациентов [9, 10].

Появление энцефалопатии сигнализирует о нарушении метаболизма мозга, в формировании которого лежит нарушение гематоэнцефалического барьера, действие токсических веществ, церебральная ишемия, церебральная гипоксия, образование эндотоксинов, нейротрансмиттерные расстройства. В большинстве случаев имеет место сочетание нескольких патофизиологических механизмов, а ведущими в клинической картине энцефалопатий являются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения. В то же время, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования по поводу хро-

нической ПЭ, механизм ее развития остается спорным и противоречивым [11-14].

Цель исследования: изучить особенности параметров церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах при циррозах печени классов А, В, С по Child-Pugh вирусной этиологии с различными уровнями интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) для улучшения оптимизации диагностики стадий хронической ПЭ.

Материал и методы

Обследовано 107 пациентов (87 мужчин и 20 женщин) с циррозами печени вирусной этиологии: инфекция HBV ($n=35, 1\%$), инфекция HCV ($n=46, 1\%$), инфекция HBV+HCV ($n=18, 8\%$) в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст $57, 3 \pm 4, 6$ лет). На основании классификации циррозов печени по Child-Pugh пациенты с различными уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО α были разделены на 3 группы. Первую группу ($n=35$) составили больные Child-Pugh класса А, вторую группу ($n=37$) – больные Child-Pugh класса В, а третью группу ($n=35$) – больные Child-Pugh класса С. Из исследования были исключены больные с пороками сердца, с изменениями гормонального статуса, артериальной гипертензией 3 степени.

Для подтверждения диагноза цирроза печени (ЦП), его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментативным, колориметрическим, ферментативно-ко-

Table 1. Levels of cytokines for cirrhosis of classes A, B, C and in control

Таблица 1. Количественные значения цитокинов при ЦП классов А, В, С и норме

Цитокины	ЦП класса А (n=35)	ЦП класса В (n=37)	ЦП класса С (n=35)	Контроль
ИЛ-2, пг/мл	2,02±0,17**	3,66±2,99**	3,99±2,41**	1,93±2,83
ИЛ-6, пг/мл	6,47±0,91*	8,97±3,95*	14,89±4,96***††	6,08±2,42
ФНО-α, пг/мл	2,47±0,61**	2,62±0,47***	3,96±1,82**	1,74±1,14

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; ††p<0,01 по сравнению с классом А
ЦП – цирроз печени, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли

лометрическим, иммунотурбидиметрическим и кинетическим методами диагностическим комплексом Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Для соответствия индекса фиброза и ЦП по METAVIR и ISHAK использовалась классификационная счетная шкала (Bonacini).

Клиническая диагностика ПЭ, оценка ее степени тяжести, основные и дополнительные инструментальные исследования проводились в соответствии с рекомендациями рабочей группы XI Всемирного конгресса гастроэнтерологов. Оценка стадий ПЭ проводилась по описательной шкале симптомов West-Haven и тесту Рейтана (Number Connection Test). Для дифференциальной диагностики ЦП и его осложнений проводились исследования органов и сосудов брюшной полости, головного мозга методами компьютерной томографии и магнитной резонансной томографии, электроэнцефалография, диагностика варикозно расширенных вен пищевода и желудка проводилась при помощи эндоскопического метода.

Ультразвуковая диагностика церебральной гемодинамики выполнялась на ультразвуковом аппарате «PHILIPS EPIQ 7G» (США) по методике W.J. Zwiebel, J.S. Pellerito (2010). Диагностика церебрального кровотока включала изучение параметров кровотока во внутренних сонных и средних мозговых артериях (СМА) первого порядка обеих гемисфер: максимальной, минимальной, средней скоростей кровотока (ЛСК), контралатеральной асимметрии ЛСК, угловнезависимые показатели кровотока (RI и PI). Для изучения функции сердца при ЦП эхокардиография проводилась в М-модальном и двумерном режимах по стандартной методике американской Ассоциации эхокардиографии.

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистик. Полученный статистический материал группировался в вариационные ряды, которые далее анализировались на соответствие распределения с помощью дескриптивной статистики, закона распределения ГауссаЛапласа. Также для анализа полученного статистического материала использовались непараметрические методы статистики, которые основывались на конкордации Кендалла и критериев Фридмана. Были ис-

пользованы средние величины $M \pm SD$ (M – средняя величина, SD – стандартное отклонение). Была проведена группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при $p < 0,05$ по t -значениям Стьюдента. По величинам интерквартильного размаха оценивалась величина распределения плотности Гаусса. С помощью корреляционно-матричного метода статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Непосредственно статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи компьютерной статистической программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Изучение параметров церебральной гемодинамики при ЦП классов А, В, С по Child-Pugh состояло из нескольких этапов. На первом этапе изучались параметры сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНОα (табл. 1).

Значения сывороточных концентраций цитокинов при ЦП классов А, В, С были значимо выше значений доноров. В то же время различия в среднем уровне цитокинов отмечались только между ЦП классов А и С. В зависимости от стадии компенсации цирроза печени отмечается тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6.

На втором этапе изучались параметры центральной гемодинамики. Центральным звеном в данном вопросе было изучение систолической функции левого желудочка (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что при ЦП в сравнении с лицами в контрольной группе отмечаются изменения структурно-функциональных параметров сердца. Так в структурных параметрах отмечаются гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, увеличение конечного диастолического размера, конечного систолического размера и конечного диастолического объема. В то же время фракция выброса левого желудочка была сохранена, а у 16,8% пациентов даже отмечалась тенденция к ее увеличению (до 69,1%) по типу гипердинамического синдрома. Таким образом, признаков нарушений систолической

Table 2. Morphofunctional parameters of the heart in patients with cirrhosis of the liver

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца

Параметры	ЦП (n=107)	Группа контроля (n=30)
ТМЖП (д), мм	11,3±1,5*	9,0±0,3
ТЗСПЖ, мм	11,4±1,6*	9,1±0,3
КДР, мм	53,9±6,7*	48,6±1,9
КСР, мм	35,4±4,9*	29,9±1,6
КДО, мл	132,6±7,4*	120,7±4,5
ФВ, %	59,9±8,7	65,5±2,8
*p<0,05 по сравнению с контролем		
Данные представлены в виде M±SD		
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСПЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, ФВ – фракция выброса		

функции левого желудочка не отмечалось, несмотря на наличие статистически значимых различий его структурных параметров.

На третьем этапе изучались параметры мозговой гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах, толщина комплекса интима-медиа во внутренних сонных артериях (табл. 3).

Значимые различия отмечались между показателями комплекса интима-медиа, гемисферной асимметрией кровотока при ЦП классов А, В, С и нормой. При этом статистически значимых различий между уголнезави-

симыми показателями при ЦП всех классов и нормой не выявлено, их референсные значения сохранялись в пределах нормы.

Результаты средних значений параметров кровотока в средних мозговых артериях первого порядка обеих гемисфер при ЦП классов А, В и С представлены в табл. 4.

Значимые различия отмечались между значениями гемисферной асимметрией кровотока при ЦП всех классов и нормой, между группами А и С, между уголнезависимыми показателями кровотока при ЦП классов В, С и нормой. Наибольшие показатели статистической значимости различий параметров характерны при ЦП класса С и нормой, среди всех параметров гемодинамики – между значениями гемисферной асимметрии кровотока. Следовательно, с уменьшением степени компенсации ЦП и с нарастанием степени ПЭ увеличивается степень асимметрии кровотока.

Кроме того, наличие гемисферной асимметрии ассоциировалось с развитием дисциркуляторных нарушений, подтвержденных при нейровизуализации и аутопсии головного мозга. Так, в проспективном наблюдении подтверждением коморбидности ПЭ и дисциркуляторных нарушений от минимальных до необратимых при ЦП служил аутопсийный материал головного мозга. При морфологическом исследовании наиболее значение уделялось мелким интрацеребральным артериям и венам, структурно-функциональным уровням (белому веществу лобной доли, наружной капсуле, зоне

Table 3. Structural and hemodynamic parameters in the internal carotid artery with cirrhosis of classes A, B, C and in control

Таблица 3. Структурные и гемодинамические показатели во внутренней сонной артерии при ЦП классов А, В, С и норме

Параметры	ЦП класса А (n=35)	ЦП класса В (n=37)	ЦП класса С (n=35)	Контроль
КИМ, мм	0,69±0,21***	0,74±0,21***	0,79±0,35***	0,61±0,06
Гемисферная асимметрия ЛСК, %	25,1±2,42**	29,±7,05***	39,5±7,94***	20,6±1,45
RI	0,62±0,09	0,61±0,08	0,60±0,12	0,63±0,09
PI	1,23±0,19	1,22±0,21	1,21±0,25	1,24±0,16
p<0,01, *p<0,001 по сравнению с контролем				
ЦП – цирроз печени, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛСК – линейная скорость кровотока, RI и PI – уголнезависимые показатели кровотока				

Table 4. Mean values of blood flow in the middle cerebral artery with cirrhosis of classes A, B, C and in control

Таблица 4. Средние значения показателей кровотока в СМА при ЦП классов А, В, С и норме

Параметры	ЦП класса А (n=35)	ЦП класса В (n=37)	ЦП класса С (n=35)	Контроль
ЛСК (max), см/с	110,7±9,21	115,1±9,03	119,2±10,03**	108,15±5,03
ЛСК (min), см/с	48,5±9,76	50,9±9,66***	52,1±10,95***	46,55±1,76
ЛСК (mean), м/с	69,6±8,45	72,1±9,67	74,1±11,57***	67,05±2,67
Гемисферная асимметрия ЛСК, %	24,9±7,53**	27,5±9,06***	35,9±9,54***††	22,55±1,51
RI	0,62±0,07	0,57±0,11*	0,49±0,22**	0,571±0,01
PI	1,98±0,13	1,07±0,14*	1,02±0,21*	0,922±0,04
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; ††p<0,01 по сравнению с классом А				
ЦП – цирроз печени, ЛСК – линейная скорость кровотока, RI и PI – уголнезависимые показатели кровотока				

Table 5. Mean indices of blood flow asymmetry in the middle cerebral artery and Reitan's test for various stages of hepatic encephalopathy

Таблица 5. Средние показатели асимметрии кровотока в СМА и теста Рейтана при различных стадиях ПЭ

Параметры	ПЭ I стадии	ПЭ II стадии	ПЭ III стадии	Контроль
Гемисферная асимметрия ЛСК, %	24,9±7,53**	27,5±9,06***	38,9±7,54***††	22,55±1,51
Время теста Рейтана, сек	81,2±7,1***†††	115,9±7,5***	198,9±7,1***†††	38,81±3,88

p<0,01, *p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,01, ††p<0,01 по сравнению с ПЭ II стадией

ПЭ – печеночная энцефалопатия, ЛСК – линейная скорость кровотока

внутренней капсулы и хвостатому ядру). Со стороны артериального русла отмечались изменения деструктивного характера, которые проявлялись в утолщении внутренней оболочки, набухании эндотелиальных клеток. В связи с этим выявлялись плазморрагии, разрыхления и отек эндотелиального слоя, истончение средней мышечной оболочки вплоть до ее полного исчезновения, деструкция мышечных клеток, наличие периваскулярного отека и макрофагальной инфильтрации. Картина изменения сосудов венозного русла носила пестрый характер и проявлялась полнокровием, сужением и склерозированием. В расширенных венах и венулах отмечались признаки полнокровия и стаза. Здесь же наблюдались лакунарные малые глубинные инфаркты, а также каскадные и пучковые артериоло-венулярные анастомозы. В нервной ткани вокруг и вблизи сосудов отмечались выраженный отек и признаки, характерные для гипоксии (лизис клеток с образованием «теней», разрыхление волокон и выпадение нервных клеток). Астроциты в данном случае сохранялись или погибали в незначительной степени.

Связь дисциркуляторных изменений со степенью ПЭ представлена в табл. 5.

При увеличении стадии печеночной энцефалопатии отмечалось увеличение гемисферной асимметрии кровотока в средних мозговых артериях и времени выполнения теста Рейтана.

Обсуждение

Из полученных результатов работы следует, что изменения церебральной гемодинамики при ЦП отмечаются уже на уровне экстракраниального отдела сонных артерий за счет утолщения комплекса интима-медиа, развития гемисферной асимметрии, и ассоциировались со стадиями ПЭ.

Функциональные изменения мозговой гемодинамики на уровне интракраниального отдела проявлялись изменениями скоростных характеристик кровотока, лабильностью индексов сосудистого сопротивления, гемисферной асимметрией кровотока и снижением функционального резерва соединительных артерий Виллизиева круга. На фоне атеросклеротических изменений сосудистой стенки и лабильности сосудистого сопротивления отмечались большие разбросы ин-

терквантильных размахов скоростных параметров кровотока и гемисферной асимметрии в СМА с общей тенденцией их медиан к увеличению, что не противоречило исследованиям других авторов [15]. Так, в зависимости от стадии компенсации ЦП отмечалось увеличение ЛСК и гемисферной асимметрии ЛСК при ЦП классов А и С. При увеличении стадии ПЭ увеличивалась гемисферная асимметрия кровотока по СМА, вызванная, по нашему мнению, с одной стороны, процессом атеросклероза, с другой – лабильностью сосудистого сопротивления за счет вазоконстриктивных веществ (оксида азота, эндотелина-1), концентрация которых в крови часто повышается при ЦП и атеросклерозе, что нашло подтверждение в других работах [16, 17]. При этом уголнезависимые показатели сосудистого сопротивления снижались и ассоциировались со степенью тяжести ПЭ и стадией компенсации ЦП. Так, наименьшие показатели RI и PI были характерны для ЦП класса С.

При проведении сравнительного анализа скорости кровотока по СМА в зависимости от уровней сывороточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО-α) при ЦП классов А, В, С с учетом медианы было выявлено 2 типа кровотока – гипокинетический и гиперкинетический. Так, при увеличении системных уровней выше референсных значений ИЛ-6 и ФНО-α, наблюдаемых при ЦП класса С, в 21,4% случаях отмечался гиперкинетический тип кровотока и, вероятно, имел компенсаторный механизм. Данный факт можно объяснить развитием варикозно расширенных вен различных калибров с развитием декомпрессии и эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом уровня оксида азота, часто встречаемого при гиперцитокинемии. Также в настоящее время доказано, что основным направлением функционирования эндотелия является его участие в формировании адекватного кровотока. Но, в то же время, при воздействии повреждающих агентов (например, механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных) резко меняется его положительная роль и развивается его дисфункция: вазодилатация, вазоконстрикция и изменение выработки биологически активных веществ, и, в частности, оксида азота. Также при ЦП происходит повреждение эндотелиальных клеток печеночных синусоидов, что приводит к значи-

тельному повышению уровня эндотелина. При повреждении печени и развитии портальной гипертензии продукция внутрипеченочного оксида азота снижается, приводя к его дисбалансу. Необходимо отметить, что среди известных механизмов участия эндотелиальной дисфункции можно выделить подавление экскреции или инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижения синтеза NO, что обусловлено увеличением уровня цитокинов и ФНО- α , подавляющих синтез оксида азота. При формировании портальной гипертензии наблюдается процесс разобщения органного и общего кровотоков за счет развития дисбаланса между вазодилатирующими и вазоконстриктивными веществами. Поступление в кровь из поврежденных гепатоцитов вазоактивных веществ (гистамина, серотонина), циркулирующих вазодилаторов, приводит к генерализованной вазодилатации и снижению сосудистого сопротивления, что подтверждено в работах [18-21].

Полученные нами данные свидетельствуют о нарушениях сосудодвигательной функции эндотелия при ЦП на различных стадиях компенсации, и в определенной мере это подтверждено в других работах [22-26]. Гемодинамика в головном мозге на постоянном уровне была возможной благодаря нормальному функционированию механизма ауторегуляции, который обеспечивал неизменный уровень объемного мозгового кровотока в виде вазодилатации или вазоконстрикции. В то же время при запредельной вазодилатации может возникнуть феномен «sausage-string» с сегментарной дилатацией артериол, на фоне чего возникает опасность прорыва крови в ткань мозга и развития острых нарушений мозгового кровообращения. В проспективном наблюдении подтверждением данного феномена и развития дисциркуляторных нарушений от минимальных до необратимых при ЦП служил аутопсийный материал головного мозга.

Таким образом, у пациентов с ЦП всех классов на фоне коморбидности ПЭ и дисциркуляторных нарушений в головном мозге отмечаются нарушения гемодинамики в артериальном и венозном руслах с отеком нервной ткани. При анализе параметров кровотока по СМА было выявлено, что наличие гемисферной асимметрии пиковой систолической скорости кровотока более 40%, снижение скоростных параметров (максимально и минимально ниже 80 см/с и 40 см/с, соответственно) кровотока, а также падение значений

индекса резистентности ниже 0,44 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом клинического течения печеночной энцефалопатии на различных стадиях при всех классах ЦП. Снижение сосудистого сопротивления, изменение параметров кровотока, наличие гемисферной асимметрии приводят к хронической цереброваскулярной недостаточности, что ухудшает течение самой ПЭ. Полученные данные свидетельствуют о том, что, в зависимости от глубины, выраженности поражения печени при циррозе и нарушения параметров мозговой гемодинамики каждый этап прогрессирования патологического процесса и стадий компенсации имеет свои особенности и взаимосвязи с функциональным состоянием печени и рядом лабораторных показателей. С учетом всех факторов, участвующих в регуляции церебральной гемодинамики, а также при наличии индивидуальных особенностей течения заболевания, такое заключение представляется, на наш взгляд, вполне обоснованным.

Заклучение

При циррозах печени вирусной этиологии классов А, В, С с сохраненной систолической функцией левого желудочка хроническая печеночная энцефалопатия всех стадий может протекать на фоне дисциркуляторных нарушений с развитием хронической цереброваскулярной недостаточности.

Длительность теста Рейтана более 200 сек, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40%, снижение скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления в бассейнах средних мозговых артерий ниже референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печеночной энцефалопатии.

Степени когнитивных и дисциркуляторных нарушений взаимосвязаны со стадиями компенсаций цирроза печени. При дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации цирроза печени отмечается увеличение степени когнитивных нарушений – от способности к логическому мышлению и вниманию до дезориентации во времени и в пространстве.

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. Golovanova E.V. Mechanisms of fibrosis with chronic liver diseases and possibility of antifibrotic therapy. *Gastroenterologiya*. 2014;8:52-9. (In Russ.) [Голованова, Е.В. Механизмы фиброзообразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии. Гастроэнтерология. 2014;8:52-9].
2. Filippova L.P., Beloborodova E.I., Beloborodova E.V., et al. Life quality of patients with liver cirrhosis in depending on tonus vegetative nerve system. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2012;4:152-7. (In Russ.) [Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы Филиппова Л.П., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., и др. Бюллетень Сибирской Медицины. 2012;4:152-7].
3. Kutepov D.E. Efficacy evaluation of medical treatment to patients with liver encephalopathy. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;4:496-501. (In Russ.) [Кутепов, Д.Е. Оценка эффективности лечения пациентов с печеночной энцефалопатией. Казанский Медицинский Журнал. 2014;4:496-501].
4. Nazuyrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhanyan A.H., Raimov S.A. Peculiarity of development and leaking complication of liver cirrhosis in depending on ethiological factor. *Novosti hirurgii*. 2013;4:45-50. (In Russ.) [Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. Новости Хирургии. 2013;4:45-50].
5. Horonko Y.V., Polyak M.I., Shitikov I.V., et al. Minimizing the risks in intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension, caused by liver cirrhosis. *Vestnik Khirurgicheskoy Gastroenterologii*. 2012;4:48-53. (In Russ.) [Минимизация рисков при трансъюлярном внутри печеночном портосистемном шунтировании (tips/типс) у больных с портальной гипертензией, вызванной циррозом печени / Хоронко Ю.В., Поляк М.И., Шитиков И.В., и др. Вестник Хирургической Гастроэнтерологии. 2012;4:48-53].
6. Avdei G.M., Kulesh S.D., Shumskas M.S., et al. Efficacy evaluation of application medicine thirosetan to patients with encephalopathy any genesis. *Vestnik Vostanovitel'noy Meditsiny*. 2014;3:5-6. (In Russ.) [Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Шумскас М.С., и др. Оценка эффективности применения препарата тиоцетам у больных с энцефалопатией различного генеза. Вестник Восстановительной Медицины. 2014;3:5-6].
7. Russkih, A.V., Fomin V.V. Liver encephalopathy and principles of her cure. *Farmateka*. 2012;13:94-7. (In Russ.) [Русских А.В., Фомин В.В. Печеночная энцефалопатия и принципы ее лечения. Фарматека. 2012;13:94-7].
8. Homazyuk T.A., Berezutskiy V.I., Kryzhanovskaya S.I., et al. Liver encephalopathy: is medical rehabilitation possible? Place and efficacy thioacetam. *Narkologiya*. 2013;10:65-8. (In Russ.) [Хомазюк Т.А., Березутский В.И., Крыжановская С.И., и др. Печеночная энцефалопатия: возможна ли медицинская реабилитация? Место и эффективность тиоцетам. Наркология. 2013;10:65-8].
9. Reynuk V.L., Shefer T.V., Krasnov K.A., Ivnititskiy Y.Y. Influence cyclophosphan and lactuloza on stream ammonia and substances middle molecula mass from bowels into blood on rat. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2012;10:455-8. (In Russ.) [Рейнук В.Л., Шефер Т.В., Краснов К.А., Ивницкий Ю.Ю. Влияние циклофосфана и лактулозы на поступление аммиака и веществ средней молярной массы из кишечника в кровь у крыс. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 2012;10:455-8].
10. Pizova N.V. Encephalopathies in neurologic practice. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;6:30-5. (In Russ.) [Пицова Н.В. Энцефалопатии в неврологической практике. Справочник Поликлинического Врача. 2014;6:30-5].
11. Yakovenko E.P., Grishina I.F., Kagramanova A.V., et al. Modern approaches to therapy of human with liver cirrhosis. *Farmateka*. 2012;13:88-93. (In Russ.) [Современные подходы к терапии больных циррозом печени / Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Каграманова А.В., и др. Фарматека. 2012;13:88-93].
12. Morozova T.S., Grishina I.F., Gurikova I.A. Peculiarities of cerebral hemodynamics patients with chronic diffuse liver diseases. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;6:859-65. (In Russ.) [Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Казанский Медицинский Журнал. 2014;6:859-65].
13. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern approaches to diagnostic and medical treatment of liver encephalopathy. *Gastroenterologiya*. 2012;8:41-7. (In Russ.) [Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной энцефалопатии. Гастроэнтерология. 2012;8:41-7].
14. Bueverov A.O. Pathogenetic bases of liver encephalopathy: focus on ammonia. *Klinicheskie Perspektivy v Gastroenterologii, Hepatologii*. 2012;6:3-10. (In Russ.) [Буйверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. Клинические Перспективы в Гастроэнтерологии, Гепатологии. 2012;6:3-10].
15. Lelyuk S.E., Lelyuk V.G. Methodical aspects ultrasound investigation cerebrovascular reactivity in norm and atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries. Tutorial. Moscow: RMAPO; 2010. (In Russ.) [Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Методические аспекты ультразвукового исследования цереброваскулярной реактивности в норме и при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Учебное пособие. М.: РМАПО; 2010].
16. Mirodzhanyan G.K., Avevov S.A., Gilyasov M.M., Abdullaeva Z.M. Interleukin - 6 and nitric oxide in the pathogenesis of portal hypertension and decompensation liver cirrhosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2012;1:47-53. (In Russ.) [Мироджанов Г.К., Авезов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин - 6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. Клиническая Медицина. 2012;1:47-53].
17. Abdullaev R.F., Bashhaliev A.B., Kulieva A.D. Gusein-zade R.R. Evaluation based endothelin - 1 and magnesium concentration in blood from severity of coronary heart disease. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;4:492-6. (In Russ.) [Абдуллаев Р.Ф., Башхалиев А.Б., Кулиева А.Д., Гусейн-заде Р.Р. Оценка зависимости концентрации эндотелина - 1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца. Казанский Медицинский Журнал. 2016;4:492-6].
18. Chen T.A., Csoo T.Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:619-25.
19. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. *Wld J Gastroenterol*. 2007;13(3):421-5.
20. Anderson T. J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Failure Reviews*. 2003;8:71-86.
21. Kbsal A.S., Koklu S., Ibic M. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2007;2(12):3494-7.
22. Tajanovskaja V.Ju., Leljuk V.G., Kutuzova A.B. et al. Ultrasound assessment of vasomotor endothelial function in subjects exposed to different doses. *Ultrazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2003;1:84-97. (In Russ.) [Таяновская В.Ю., Лелюк В.Г., Кутозова А.Б. и др. Ультразвуковая оценка сосудодвигательной функции эндотелия у лиц, облученных в различных дозах. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика. 2003;1:84-97].
23. Kugiyama K., Ohgushi M., Motoyama T., et al. Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:920-6.
24. Doronina N.L. The method of evaluating autoregulation of cerebral blood flow using transcranial Doppler stress. *Novosibirsk: Intermedika*; 2001. (In Russ.) [Доронина Н.Л. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровообращения с помощью транскраниальной стресс-доплерографии. Новосибирск: Интермедика; 2001].
25. Svistov D.V. Doppler assessment of autoregulatory reserve of cerebral vessels in normal and neurosurgical pathology. *Otradnoe: Medsfera*; 1998. (In Russ.) [Свистов Д.В. Допплерографическая оценка ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии. Отрадное: Медсфера; 1998].
26. Chernikova I.V., Kulikov V.P., Kostjuchenko G.I. Vasomotor endothelial function in patients with coronary heart disease with different concentrations of homocysteine in the blood. *Ultrazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2006;3:52-7. (In Russ.) [Черникова И.В., Куликов В.П., Костюченко Г.И. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика. 2006;3:52-7].

About the Authors:

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

Tatiana A. Emelina – MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Oxana G. Kazakova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Ksenia V. Nikolaeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

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

Marina A. Toneva – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Сведения об авторах:

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

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

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

Николаева Ксения Владимировна – аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

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

Тонеева Марина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных

Нина Анатольевна Кароли*, Андрей Петрович Ребров

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

В последние годы актуальными являются исследования, посвященные изучению вазорегулирующей функции сосудов у больных с респираторными заболеваниями. Возможно, именно эндотелиальная дисфункция, вместе с повышенной артериальной ригидностью, является связующим звеном между бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель. Выявить особенности нарушения вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при наличии и отсутствии артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследовано 50 больных ХОБЛ с нормальным артериальным давлением (АД) и 85 пациентов с ХОБЛ и АГ. Группу контроля составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с больными ХОБЛ.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая дилатация, ЭНВД) и определяли количество десквамированных эндотелиоцитов в крови.

Результаты. У пациентов с ХОБЛ и АГ как в период обострения, так и в период ремиссии установлены более выраженные повреждения сосудистой стенки, нарушения вазорегулирующей функции эндотелия и тенденция к снижению ЭНВД, чем у больных ХОБЛ без АГ и у здоровых лиц. Эти различия наиболее выражены в период обострения ХОБЛ. В период ремиссии у больных ХОБЛ с АГ более выражено повреждение сосудистой стенки, а в период обострения – более выражено нарушение ЭЗВД, чем у больных ХОБЛ без АГ. Выявленные нарушения у пациентов ХОБЛ с АГ взаимосвязаны с курением ($r=0,61$, $p<0,01$), выраженностью бронхообструкции ($r=-0,49$; $p<0,05$), гипоксемией ($r=-0,76$; $p<0,01$). Обращают на себя внимание выявленные взаимосвязи между параметрами суточного мониторинга АД и ремоделированием плечевой артерии ($r=0,34$; $p<0,05$), повреждением эндотелия ($r=0,25$; $p<0,05$) и нарушением его вазорегулирующей функции ($r=-0,58$; $p<0,05$). При этом значение имеет не только средний уровень систолического и диастолического АД, но и показатели нагрузки и вариабельности АД, время и скорость утреннего подъема систолического АД, циркадный ритм АД.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об усугублении выраженности повреждения сосудистой стенки и снижении вазорегулирующей активности эндотелия у больных ХОБЛ при развитии у них системной АГ. Это влияние проявляется преимущественно в период обострения бронхолегочного заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, сосудистая стенка, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):513-518. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518>

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Vascular Wall as the Target Organ in Comorbid Patients

Nina A. Karoli*, Andrey P. Rebrov

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

Studies of endothelial dysfunction in patients with respiratory diseases have become relevant in recent years. Perhaps endothelial dysfunction and high arterial stiffness bind bronchopulmonary and cardiovascular diseases.

Aim. To reveal features of disturbances of arterial wall vasoregulatory function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the presence and absence of arterial hypertension (HT).

Material and methods. The study included 50 patients with COPD with normal blood pressure (BP) and 85 patients with COPD and HT. Control group was presented by 20 practically healthy men comparable in age with COPD patients.

Tests with reactive hyperemia (endothelium-dependent dilation) and nitroglycerin (endothelium-independent dilation) were performed in order to evaluate endothelium function. The number of desquamated endotheliocytes in the blood was determined.

Results. In patients with COPD and HT in comparison with COPD patients without HT and healthy individuals more pronounced damages of the vascular wall, endothelium vasoregulatory function disturbances and a tendency to the reduction in endothelium-dependent vasodilation were determined both during COPD exacerbation and remission. These differences were most pronounced during the COPD exacerbation. In patients with COPD and HT in comparison with COPD patients without HT the damage of the vascular wall was more pronounced during the remission and endothelium-dependent dilatation disorder – during the exacerbation. The revealed disorders in patients with COPD and HT were associated with smoking status ($r=0.61$, $p<0.01$), severity of bronchial obstruction ($r=-0.49$, $p<0.05$), and hypoxemia ($r=-0.76$, $p<0.01$). We noted relationships between the parameters of 24-hour BP monitoring and remodeling of the brachial artery ($r=0.34$, $p<0.05$), endothelium lesion ($r=0.25$, $p<0.05$), and impairment of its vasoregulating function ($r=-0.58$, $p<0.05$). At that, the following parameters were important: the average systolic and diastolic BP levels, the BP load and variability indices, the time and rate of morning surge in systolic BP, and the circadian rhythm of BP.

Conclusion. The obtained data show the aggravation of the severity of the vascular wall damages and the reduction in the endothelium vasoregulating activity in patients with COPD after development systemic HT. This effect is more evident during the exacerbation of bronchopulmonary disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, arterial wall, endothelium dysfunction.

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Vascular Wall as the Target Organ in Comorbid Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):513-518. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): andreyrebrov@yandex.ru

Received / Поступила: 10.04.2017

Accepted / Принята в печать: 17.04.2017

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ежегодно приводит к гибели и потери трудоспособности миллионов людей. Показатель смертности от ХОБЛ занимает первое место в структуре общей смертности от болезней органов дыхания. К 2020 г. ХОБЛ будет занимать пятое место по заболеваемости и третье место в структуре смертности среди всех болезней [1].

Ряд исследователей указывает на доминирующую при ХОБЛ тенденцию к системной артериальной гипертензии (АГ), частота возникновения которой варьирует от 0,4 до 76,3% [2, 3]. В то же время имеющиеся в литературе данные не вполне четко отражают факторы риска, приводящие к развитию АГ у больных ХОБЛ, неоднозначно характеризуют особенности патогенеза АГ в условиях сочетанной патологии.

Сосуды – один из основных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях. Эндотелиальная дисфункция, которой в последние годы уделяется серьезное внимание, ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском [4-6]. К настоящему времени наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение эндотелиальной дисфункции у пациентов кардиологического профиля (при АГ, ишемической болезни сердца). В последние годы актуальными являются исследования, посвященные изучению вазорегулирующей функции сосудов у больных с респираторными заболеваниями. Возможно, именно эндотелиальная дисфункция, вместе с повышенной артериальной ригидностью, является связующим звеном между бронхолегочной патологией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изменения артериальной ригидности и функции эндотелия могут не только иметь прогностическое значение, но и оказывать влияние на терапевтические подходы при заболеваниях органов дыхания.

Цель работы: изучить особенности развития повреждения и нарушения вазорегулирующей функции сосудистой стенки у больных ХОБЛ при наличии и отсутствии АГ.

Материал и методы

Обследовано 50 больных ХОБЛ с нормальным артериальным давлением и 85 пациентов с ХОБЛ и АГ. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями

(GOLD, 2013) после проведения спирографического исследования. Критериями исключения являлись: возраст менее 40 лет и более 80 лет, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания сосудов, хроническая болезнь почек 3-5 стадий, повышение активности печеночных трансаминаз более 3 норм, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии. Больные обследовались в период стабильного состояния и в период обострения. Группу контроля составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с больными ХОБЛ.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая дилатация, ЭНВД) [7]. Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц.

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladovec (1978) [8].

Исследование одобрено локальным комитетом по этике. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка производилась при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Среди методов обработки использовались простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различия между изучаемыми параметрами признавались значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Результаты исследования повреждения эндотелия и вазорегулирующей активности плечевой артерии в период обострения и ремиссии заболевания у больных ХОБЛ представлены в табл. 2. В период обострения у пациентов с ХОБЛ и АГ установлено утолщение стенки плечевой артерии, снижение ЭЗВД на 30-й и 60-й сек., повышение индексов ЭНВД/ЭЗВД и реактивная гиперемия/ЭЗВД, что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности сосудистой стенки у

Table 1. Clinical characteristics of patients with COPD
Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ без АГ (n=50)	ХОБЛ с АГ (n=85)
Возраст, лет	52,85±1,14	56,81±0,68**
Индекс массы тела, кг/м ²	23,57±0,50	26,19±0,42***
Длительность курения, лет	36,24±1,34	38,36±0,88
Интенсивность курения, пачка/лет	42,67±2,32	44,66±1,78
Длительность одышки, лет	7,07±0,54	7,59±0,43
ФЖЕЛ (% от должного)	48,85±2,39	46,54±1,64
ОФВ ₁ (% от должного)	46,01±2,53	41,72±1,50*
Данные представлены в виде М±m; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе		
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек		

больных ХОБЛ с АГ по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с ХОБЛ без АГ аналогичных изменений не выявлено. В период обострения у больных ХОБЛ с АГ показатели ЭЗВД были значимо ниже, чем у пациентов без АГ. Снижение ЭЗВД менее 10% у пациентов ХОБЛ при наличии АГ выявляется в 2 раза чаще, чем без таковой (59,1% против 25%) и почти в 6 раз чаще, чем у здоровых лиц (59,1% против 10%; p<0,01). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном нарушении эндотелийзависимой функции сосудистой стенки у пациентов с ХОБЛ при наличии АГ. Среднее значение ЭНВД существенно не отличается от таковой у здоровых лиц, а вот снижение ЭНВД менее 10% выявлено у 21,1% больных ХОБЛ с АГ и лишь у 5,3% лиц контрольной группы.

Установлено увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и их конгломератов у пациентов с ХОБЛ в период обострения заболевания вне зависимости от наличия АГ (табл. 2).

Таким образом, у больных ХОБЛ при наличии АГ в период обострения имеются более выраженные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия, тенденция к снижению ЭНВД, чем у больных ХОБЛ без АГ и у здоровых лиц.

У пациентов с ХОБЛ в период обострения отмечено наличие взаимосвязей между содержанием ЦЭК и сатурацией крови O₂ (SaO₂; r=-0,70; p<0,01); уровнями систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления и ЭНВД (r=-0,53; p<0,01 и r=-0,48; p<0,01, соответственно). Выявлено снижение ЭЗВД по мере повышения САД (r=-0,35; p<0,05). У пациентов с нормальным АД отмечена лишь взаимосвязь между САД и толщиной стенки плечевой артерии (r=0,57; p<0,05). У больных с ХОБЛ при наличии АГ в период обострения имеются взаимосвязи между уровнями САД, ДАД и ЭНВД (r=-0,57; p<0,05 и r=-0,55; p<0,05, соответственно).

У пациентов с ХОБЛ при наличии АГ установлено повышение количества ЦЭК по мере снижения SaO₂ (r=-0,76; p<0,01); выявлены взаимосвязи между толщиной стенки плечевой артерии и длительностью курения (r=0,61; p<0,01), тяжестью течения ХОБЛ (r=0,44; p<0,05), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ; r=-0,49; p<0,05); между количеством ЦЭК и ЭЗВД (r=-0,52; p<0,05), ЭНВД (r=-0,64; p<0,01). Аналогичных взаимосвязей у больных с ХОБЛ без АГ не установлено.

Table 2. Indices of endothelial damage and condition of the brachial artery in patients with COPD
Таблица 2. Показатели повреждения эндотелия и исследования плечевой артерии у больных ХОБЛ

Показатель	Контроль n=20	Обострение		Ремиссия	
		Без АГ n=22	С АГ n=26	Без АГ n=50	С АГ n=85
Диаметр плечевой артерии, мм	4,08±0,11	3,95±0,15	4,27±0,15	3,96±0,09	4,15±0,08
Толщина стенки плечевой артерии, мм	0,34±0,03	0,40±0,03	0,43±0,03*	0,43±0,02*	0,47±0,02**
Начальная скорость кровотока, м/с	0,68±0,03	0,65±0,04	0,70±0,03	0,63±0,02	0,66±0,02
ЭЗВД 30 сек, %	11,79±1,46	9,86±1,22	7,01±1,07**	9,61±0,92	9,64±0,72 ^a
ЭЗВД 60 сек, %	15,43±1,37	12,67±1,22	9,07±1,21***†	12,51±0,97	11,86±0,88*†
ЭНВД, %	20,65±1,59	22,27±2,23	16,38±1,67	22,64±1,88	20,63±1,20
Индекс ЭНВД/ЭЗВД, усл. ед.	1,41±0,12	1,78±0,22	2,08±0,31*	2,07±0,26	2,22±0,23*
Гиперемия, % увеличения скорости	84,77±13,81	112,31±13,38	100,13±11,92	109,00±6,84	106,62±5,99
Индекс реактивная гиперемия/ЭЗВД, усл. ед.	6,02±1,13	9,68±1,14*	13,65±2,24**	13,15±2,45**	11,90±1,29**
ЦЭК, n на 100 мкл	6,88±0,86	16,53±3,04***	15,50±2,49***	10,34±1,58 ^a	10,94±1,01*
Количество конгломератов ЦЭК, n/%	0/0	0,47±0,21*/ 29,4%*	0,42±0,13*/ 34,6*	0,11±0,06 ^a / 7,9	0,36±0,08*†/ 26,6*†
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в группе ХОБЛ без АГ при данном состоянии;					
^a p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в период обострения ХОБЛ					
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация, ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки					

В период ремиссии у больных ХОБЛ как с АГ, так и без нее отмечено снижение количества ЦЭК и их конгломератов, однако количество ЦЭК у пациентов с ХОБЛ даже вне обострения было больше, чем у здоровых лиц. У больных ХОБЛ с АГ в период обострения повреждение сосудистой стенки выражено несколько больше, чем у пациентов ХОБЛ без АГ. У больных ХОБЛ с АГ выявлялось в три раза больше конгломератов ЦЭК, чем у здоровых лиц ($p<0,05$) и в 2,5 раза – чем у пациентов без АГ ($p<0,05$).

В период стабильного состояния у пациентов ХОБЛ с АГ и без нее сохраняется утолщение стенки плечевой артерии (табл. 2). В период ремиссии у пациентов с АГ происходит значимое повышение уровня ЭЗВД на 30-й сек по сравнению с аналогичным показателем в период обострения ($p<0,05$). В то же время ЭЗВД на 60-й сек у пациентов с АГ остается значимо меньше, чем у здоровых лиц ($p<0,05$) и у больных ХОБЛ без АГ ($p<0,05$). Эндотелийзависимая дилатация менее 10% выявлена у 33,3% пациентов ХОБЛ без АГ и у 40,6% больных с АГ ($\chi^2=5,13$; $p<0,05$ по сравнению с группой контроля). В период ремиссии нарушение ЭНВД установлено лишь у 10,5% пациентов без АГ и у 10,2% больных с АГ.

На рис. 1 представлены данные по частоте встречаемости повреждения сосудистой стенки (>10 ЦЭК на 100 мкл), снижения ЭЗВД ($<10\%$) и ЭНВД ($<10\%$) у больных ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ и АГ в период обострения и ремиссии нарушения вазорегулирующей

функции эндотелия встречаются несколько чаще, чем у больных без АГ.

В общей группе пациентов с ХОБЛ в период ремиссии установлены взаимосвязи между количеством ЦЭК и ДАД ($r=0,24$; $p<0,05$). Отмечено повышение содержания ЦЭК по мере снижения SpO_2 после физической нагрузки ($r=-0,40$; $p<0,01$) и индекса десатурации ($r=-0,41$; $p<0,01$). Толщина стенки плечевой артерии взаимосвязана с длительностью ($r=0,29$; $p<0,05$) и интенсивностью курения ($r=0,26$; $p<0,05$), SpO_2 ($r=-0,33$; $p<0,05$). Установлено снижение ЭЗВД на 30-й и 60-й сек по мере снижения SpO_2 ($r=0,25$; $p<0,05$ и $r=0,26$; $p<0,05$, соответственно). Установлены взаимосвязи между ЭЗВД на 60-й сек и объемом форсированного выдоха на 1 сек (ОФВ₁; $r=0,24$; $p<0,05$), ФЖЕЛ ($r=0,24$; $p<0,05$). Указанные взаимосвязи больше характерны для пациентов с ХОБЛ и АГ. У больных ХОБЛ выявлены взаимосвязи между толщиной стенки плечевой артерии и индексом времени ДАД за ночь ($r=0,34$; $p<0,05$), суточным индексом ДАД ($r=-0,33$; $p<0,05$), временем утреннего подъема САД и ДАД ($r=0,42$; $p<0,05$ и $r=0,41$; $p<0,05$, соответственно). Также выявлено снижение ЭЗВД по мере повышения скорости утреннего подъема САД ($r=-0,58$; $p<0,05$).

У пациентов с ХОБЛ без АГ выявлены взаимосвязи между САД и количеством ЦЭК ($r=0,34$; $p<0,05$), толщиной стенки плечевой артерии ($r=0,39$; $p<0,01$), ЭЗВД ($r=-0,32$; $p<0,05$); между количеством конгло-

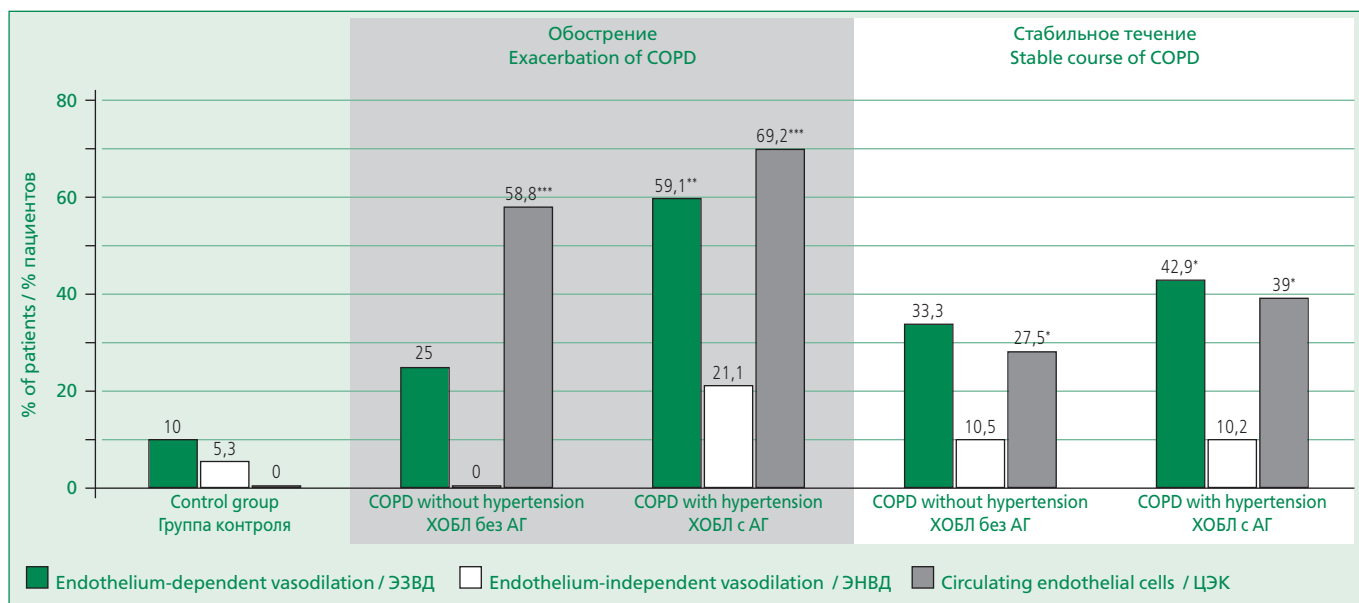


Figure 1. The frequency of damage of the vascular wall, endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation disorders in patients with COPD

Рисунок 1. Частота встречаемости повреждения сосудистой стенки, нарушений ЭЗВД и ЭНВД у больных ХОБЛ

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ in comparison with the control group

COPD - chronic obstructive pulmonary disease

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с группой контроля

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АГ – артериальная гипертензия, ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация, ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

Table 3. Parameters of the investigation of the brachial artery in patients with COPD

Таблица 3. Параметры исследования плечевой артерии у больных ХОБЛ

Показатель	Контроль n=20	Период обострения		Период ремиссии	
		ХОБЛ без АГ (n=22)	ХОБЛ с АГ (n=26)	ХОБЛ без АГ (n=50)	ХОБЛ с АГ (n=85)
τ_0 , дин/см ²	33,48±1,79	33,57±2,35	33,09±1,48	32,49±1,43	32,51±1,02
τ_1 , дин/см ²	54,10±3,66	64,37±5,16	59,69±2,75	59,97±2,98	52,50±2,00
$\Delta\tau$, дин/см ²	20,62±3,22	30,80±3,61*	26,60±2,80*	27,48±2,15*	19,99±1,65†
ΔD , см	0,05±0,005	0,04±0,005	0,03±0,004**	0,04±0,003*	0,04±0,003 ^a
K, усл. ед.	0,05±0,02	0,01±0,004*	0,01±0,002**	0,02±0,005**	0,02±0,006* ^a

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с группой контроля; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в группе ХОБЛ без АГ при данном состоянии;
^ap<0,05 по сравнению с аналогичным значением в период обострения ХОБЛ
 τ_0 – исходное напряжение сдвига, τ_1 – напряжение сдвига при пробе с реактивной гиперемией, $\Delta\tau$ – изменение напряжения сдвига,
 ΔD – изменение диаметра плечевой артерии, K – коэффициент чувствительности плечевой артерии

мератов ЦЭК и вариабельностью САД и ДАД за сут ($r=0,95$; $p<0,05$ и $r=0,96$; $p<0,05$, соответственно), индексом площади САД за день ($r=0,98$; $p<0,05$); между толщиной стенки плечевой артерии и интенсивностью курения ($r=0,46$; $p<0,01$), вариабельностью САД за сут и ночь ($r=0,75$; $p<0,05$ и $r=0,76$; $p<0,05$, соответственно), между ЭЗВД и тяжестью течения ХОБЛ ($r=-0,43$; $p<0,01$), ЖЕЛ ($r=0,36$; $p<0,01$), ОФВ₁ ($r=0,42$; $p<0,01$), скоростью утреннего подъема САД ($r=-0,75$; $p<0,05$).

У пациентов с ХОБЛ и АГ в период ремиссии выявлена взаимосвязь между толщиной стенки плечевой артерии и ДАД ($r=-0,25$; $p<0,05$), длительностью курения ($r=0,31$; $p<0,05$), между количеством ЦЭК и ДАД ($r=0,25$; $p<0,05$), SaO₂ после физической нагрузки ($r=-0,46$; $p<0,01$) и индексом десатурации ($r=-0,49$; $p<0,01$). Выявлены взаимосвязи между ЭЗВД и SaO₂ ($r=0,36$; $p<0,05$), ФЖЕЛ ($r=0,28$; $p<0,05$), скоростью утреннего подъема САД ($r=-0,64$; $p<0,05$).

У больных ХОБЛ без гипертензии установлены взаимосвязи между количеством конгломератов ЦЭК и средненочным САД ($r=0,67$; $p<0,05$), ДАД ($r=0,58$; $p<0,05$), индексом площади САД и ДАД за сут ($r=0,62$; $p<0,05$ и $r=0,61$; $p<0,05$), суточными индексами САД и ДАД ($r=-0,69$; $p<0,05$ и $r=-0,56$; $p<0,05$), пульсовым АД за ночь ($r=0,57$; $p<0,05$) и его вариабельностью ($r=0,71$; $p<0,05$), средним АД за сут, день и ночь ($r=0,57$; $p<0,05$; $r=0,55$; $p<0,05$ и $r=0,69$; $p<0,05$ соответственно); между толщиной стенки ПА и вариабельностью САД за сут ($r=0,53$; $p<0,05$), индексом времени ДАД за сут ($r=0,58$; $p<0,05$), суточным индексом ДАД ($r=-0,56$; $p<0,05$).

Не выявлено взаимосвязей между показателями повреждения, вазорегулирующей функции эндотелия и длительностью АГ.

Проведен расчет чувствительности плечевой артерии к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием АГ

в разные периоды заболевания (табл. 3). Среднее значение исходного стимула – напряжения сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц. Изменения напряжения сдвига при пробе с реактивной гиперемией у пациентов с ХОБЛ без АГ в разные периоды заболевания значимо выше, чем у здоровых лиц. В период ремиссии этот показатель у больных ХОБЛ без АГ больше, чем у больных ХОБЛ с АГ ($p<0,05$).

Изменения диаметра плечевой артерии у пациентов ХОБЛ и АГ в период обострения и ремиссии значительно меньше аналогичного показателя у лиц группы контроля. У больных без АГ изменение диаметра плечевой артерии сопоставимо с аналогичным показателем у здоровых лиц как в период обострения, так и в период ремиссии.

У пациентов с ХОБЛ обеих групп установлено снижение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига при проведении пробы с реактивной гиперемией в разные периоды заболевания, что свидетельствует о выраженном нарушении вазорегулирующей функции сосудистой стенки у этих больных.

Обсуждение

В настоящее время не все механизмы патогенеза АГ при ХОБЛ и их взаимоотношения достаточно изучены. В последние десятилетия в патогенезе АГ, как, собственно, и в атерогенезе большое значение придается повреждению эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции [4-6, 9-12]. Исследование потокзависимой вазодилатации широко используется как неинвазивный метод оценки системной функции эндотелия сосудов и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и событий [12]. Оценка вазорегулирующей функции эндотелия коррелирует с другими инвазивными методами, при этом она представлена для неинвазивной и быстрой периферической оценки функции артерий. Потокзависимая вазодилатация является независимым

предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также хорошо коррелирует с инвазивной оценкой функции эндотелия коронарных артерий и тяжестью ишемической болезни сердца [7-12].

В нашей работе было продемонстрировано, что у пациентов с ХОБЛ без АГ уже имеется повреждение сосудистой стенки и нарушение антитромбогенной и вазорегулирующей функции эндотелия. Причем эти нарушения существуют как в период обострения, так и в период стабильного состояния пациентов, и более выражены у больных с тяжелым течением ХОБЛ. В основе выявленных нарушений лежит целый комплекс патогенетических факторов, включающих гипоксемию (в том числе переходящую при физической нагрузке, в период обострения, сна), курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации. Полученные нами данные подтверждают, что наличие АГ у больных ХОБЛ приводит к более выраженному повреждению сосудистой стенки и нарушению ее вазорегулирующей функции, чем у пациентов без АГ. Эти различия наиболее выражены в период обострения ХОБЛ, что, вероятно,

может быть связано с истощением компенсаторных механизмов у пациентов с АГ. При этом в период стабильного течения ХОБЛ у больных с АГ более выражено повреждение сосудистой стенки, а в период обострения – нарушение ЭЗВД, чем у больных ХОБЛ без АГ. Возможно, именно с этим связано то, что не выявлено значимого влияния сочетания ХОБЛ и АГ на состояние эндотелия, которое остается сопоставимым с состоянием эндотелия при одной нозологии (ХОБЛ, АГ) [13].

Заключение

Таким образом, сочетание АГ и ХОБЛ оказывает негативное влияние на состояние сосудистой стенки. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при коморбидных состояниях выражены в большей степени, чем при единственном заболевании.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential con-

References / Литература

1. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf. Checked by Jun 05, 2017.
2. Chandy D., Aronow W.S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:101-9.
3. Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial hypertension in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinitsist*. 2011;2:20-30. (In Russ.) [Кароли Н.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2011; 2:20-30].
4. Chandra D., Gupta A., Strollo P.J. Jr, et al. Airflow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(1):38-47.
5. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1235-41.
6. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A., et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129:111-8.
7. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P., et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334:150-4.
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27:140-4.
9. Majanskaja S.D., Antonov A.R., Popova A.A., et al. Endothelial dysfunction markers in young patients with silent arterial hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2004;6:28-32. (In Russ.) [Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., и др. Маркеры дисфункции эндотелия сосудов у лиц молодого возраста с латентной артериальной гипертензией. *Российский Кардиологический Журнал*. 2004;6:28-32].
10. Nebieridze D.V., Oganov R.G. Endothelial dysfunction as a risk factor of atherosclerosis, the clinical significance of its correction. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2003;3:86-9. Russian (Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2003;3:86-9).
11. Britov A.N. Endothelial dysfunction and role nitrates and beta-blockers in its correction in ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;2:234-8. (In Russ.) [Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-блокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;2:234-8].
12. Thijsen D.H., Black M.A., Pyke K.E., et al. Assessment of flow mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300: H2-H12.
13. Ahmineeva A.H., Polunina O.S., Voronina L.P. The incidence of endothelial dysfunction in the syndrome of cardiorespiratory mutual weaning. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2013;5:35-6. (In Russ.) [Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции при синдроме кардиореспираторного взаимного отягощения. *Кубанский Научный Медицинский Вестник*. 2013;5:35-6].

About the Authors:

Nina A. Karoli - MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University

Andrey P. Rebrov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University

Сведения об авторах:

Кароли Нина Анатольевна – д.м.н. профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

Ребров Андрей Петрович – д.м.н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания

Юлия Владимировна Лукина*, Наталья Петровна Кутишенко,
Сергей Юрьевич Марцевич

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Проблема приверженности остается одной из актуальных, и при этом наиболее сложно решаемых для современной медицины и общества. Несмотря на пять десятилетий научного исследования данной проблемы, многочисленные попытки создания надежных диагностических тестов, поиск методов повышения приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, тем не менее, большая часть вопросов по данной тематике так и остается без ответов. Приверженность является доказанным фактором, в значительной степени влияющим на эффективность лечения и исходы заболевания. В статье рассматриваются некоторые причины, объясняющие отсутствие значимых прорывов в данном направлении: (1) нерешенные вопросы с терминологией, особенно дефицит русскоязычных терминов, отсутствие как единого определения «приверженности», в котором бы учитывалось многообразие включаемых в него аспектов, так и общепринятой классификации терминов по проблеме; (2) дефицит надежных диагностических тестов, удобных для применения в клинической практике, и отсутствие метода «золотого стандарта» диагностики приверженности; (3) неимение валидных тестов диагностики приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным средствам, а также тестов для оценки качества терапии; (4) значительное и постоянно растущее число идентифицированных факторов, которые оказывают влияние на приверженность, и обычно не учитываемое взаимовлияние этих факторов; (5) частое непринятие во внимание факта, что у одних и тех же пациентов может быть разная приверженность к различным лекарственным препаратам, и т.д. Кроме того, обозначаются возможные перспективы для будущих исследований, в частности, необходимости оценки приверженности в неразрывной связке с контролем качества назначаемого лечения, а также важности комплексного воздействия на все или хотя бы на большинство факторов и аспектов приверженности, определенных на сегодняшний день.

Ключевые слова: приверженность, факторы приверженности, качество терапии.

Для цитирования: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):519-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524>

The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes

Yulia V. Lukina*, Natalia P. Kutishenko, Sergey Yu. Martsevich

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

The problem of adherence remains one of the currently important and at the same time the most difficult one to solve for modern medicine and society. Despite five decades of scientific research on this issue, numerous attempts to create reliable diagnostic tests, the search for methods to increase patient adherence to the medical recommendations, nevertheless, most of the questions on this topic remain unanswered. Adherence is a proven factor that greatly influences the effectiveness of treatment and the outcomes of the disease. The article discusses some reasons explaining the absence of significant breakthroughs in solving the problem of adherence: (1) unresolved issues with terminology, especially the lack of Russian-language terms, the absence of both a uniform definition of "adherence", which takes into account the variety of aspects included in it and a generally accepted classification of terms by the topic; (2) a lack of reliable diagnostic tests that are convenient for clinical practice, and the absence of a "gold standard" method for diagnosing adherence; (3) a lack of valid diagnostic tests to determine the adherence of physicians to the clinical recommendations and official medicine usage instructions as well as tests to assess the quality of therapy; (4) a large and growing number of identified factors that influence adherence, and usually not taken into account the mutual influence of these factors; (5) frequent inattention to fact that in the same patients there may be different adherence to different medicines, etc. Besides, the possible prospects for future researches are identified, in particular the need to assess adherence inseparably to the quality control of treatment, as well as the importance of a comprehensive impact on all or at least most of the factors and aspects of adherence identified to date.

Keywords: adherence, adherence factors, quality of therapy.

For citation: Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):519-524. (In Russ). DOI: [10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524](http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524)

Received / Поступила: 31.07.2017

Accepted / Принята в печать: 07.08.2017

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

Введение

Решением вопросов, связанных с приверженностью к лечению, занимались еще врачи древности: уже тогда светила медицинской науки высказывались о важности регулярного выполнения пациентом всех данных ему рекомендаций, ответственного отношения людей к своему здоровью, придавали большое значение взаимодействию «врач-пациент». Известный врач Древней Греции Гиппократ призывал коллег не только назначать больному необходимое лечение, но и прилагать максимум усилий, чтобы настроить пациента на сотрудничество с врачом [1]. Хотя, по мнению Turner B.J. и Hecht F.M., патерналистская модель взаимоотношений «врач-пациент», принятая во времена Гиппократа, противоречит более популярной в современной медицине (особенно в зарубежных странах) модели сотрудничества, тем не менее, спустя более двух тысячелетий, обозначенная «отцом медицины» Гиппократом проблема приверженности и в наши дни остается одной из наиболее остро актуальных и сложно разрешимых [2].

В эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии проблема приверженности к лечению приобрела новые грани и еще большее значение для современной медицины и общества, что нашло отражение в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященном основным вопросам этой проблемы [3]. Согласно положениям доклада ВОЗ неудовлетворительная приверженность к лечению признана доказанным фактором риска, снижающим эффективность терапии, увеличивающим риск развития осложнений основного заболевания, ведущим к повышению затрат на лечение, ухудшению прогноза заболевания и жизни. Важным разделом доклада ВОЗ является предложенная классификация факторов, оказывающих влияние на приверженность, которые распределены в 5 групп: 1) факторы, связанные с пациентами, 2) факторы, связанные с врачами и организацией системы здравоохранения, 3) факторы лекарственной терапии, 4) факторы заболевания и 5) группа социально-экономических факторов [3].

Спустя полтора десятилетия после публикации доклада ВОЗ тема приверженности к терапии не теряет лидирующих позиций по числу посвященных ей публикаций, количество которых увеличивается с каждым годом, докладов, симпозиумов, дебатов на европейских, азиатских, американских, всемирных конгрессах и конференциях по проблемам лечения различных заболеваний. Однако большинство специалистов, изучающих вопросы приверженности, отмечают отсутствие заметного прогресса в исследовании проблемы, разочаровывающую результативность диагностических способов для оценки приверженности, низкую эффек-

тивность большинства предлагаемых методов по улучшению приверженности. По образному выражению Turner B.J. на современном этапе вероятность того, что пациент будет привержен назначенной терапии, не превышает случайности выпадения «орла-решки» при подбрасывании монеты, и остается практически неизменной на протяжении многих столетий [2].

«Скользкие грани» проблемы приверженности

За несколько десятилетий с момента первой научной публикации по теме приверженности к лечению обозначился ряд важных аспектов изучаемой проблемы, которые вносят весомый вклад в сложность ее решения.

Терминология

Несмотря на давнее исследование вопросов, связанных с приверженностью, до сих пор этому понятию не дано единого определения. Наиболее популярным и часто цитируемым остается определение из доклада ВОЗ, обозначающее приверженность как степень соблюдения пациентом рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов, особенностям диетических предписаний и изменению образа жизни [3]. Однако на современном этапе исследования проблемы становится понятным, что это определение отражает лишь один из многочисленных аспектов приверженности.

Помимо этого, не разработана общая систематизирующая классификация терминов по проблеме приверженности. Причем, если в англоязычных публикациях применяемая по данной тематике терминология достаточно разнообразна и включает различные нюансы основного понятия, то в русскоязычной научной литературе господствует, по сути, единственный термин – «приверженность», удачных синонимов к которому до сих пор не подобрано [4]. Очевидно, что одним термином невозможно отразить многоаспектность и многофакторность изучаемой проблемы.

Методы диагностики

Одним из главных «камней преткновения» при изучении приверженности является отсутствие метода «золотого стандарта» ее диагностики. Также следует подчеркнуть, что большинство методов разработаны исключительно для оценки приверженности пациентов к лечению. Способов для оценки приверженности врачей к современным клиническим рекомендациям (КР) и положениям официальных инструкций к лекарственным препаратам, а также методов оценки качества назначаемого лечения несравнимо меньше.

Существующие на сегодняшний день методы оценки приверженности больных к лечению подразде-

ляются на прямые – которые сложны и не применимы в реальной клинической практике, а предназначены, главным образом, для использования в условиях научных исследований, и косвенные, из которых наиболее удобны и широко распространены различные опросники и шкалы, а также ведение пациентом специальных дневников самоконтроля. Сразу необходимо отметить, что диагностика приверженности крайне необходима (т.к. в случае неприверженности теряется весь смысл лечения), хотя нередко затруднена в силу дефицита времени у врача и отсутствия единого надежного диагностического метода ее определения. Тем не менее, доказано, что использование различных способов косвенной оценки приверженности (ведение дневника, подсчет принятых таблеток по пустым блистерам, опросники и др.), а лучше – применение нескольких методов одновременно может способствовать повышению приверженности больных, т.к. неизбежно вовлекает пациента в процесс лечения и его контроля [5,6].

Из опросников наиболее популярным является тест Мориски-Грина, 4-х вопросная версия которого является самой лаконичной шкалой для оценки приверженности. Однако данный тест обладает не очень высокими показателями чувствительности и специфичности, что признано и авторами данного опросника, попытавшегося улучшить его характеристики в 8-ми вопросной версии [7].

Также следует подчеркнуть, что, хотя о приверженности часто говорят как о дихотомической переменной (привержен/не привержен), она может варьировать от 0 до более 100%. Случаи приема пациентом более 100% от должного количества препарата (согласно врачебным рекомендациям) также расцениваются как неудовлетворительная приверженность к терапии, хотя в реальной клинической практике практически не диагностируются.

Факторы приверженности, их взаимовлияние

По уже сложившейся традиции главной фигурой в проблеме приверженности обозначается пациент, что выглядит достаточно логичным – кратко и емко проблему приверженности, обусловленную факторами, связанными с пациентом, сформулировал Чарльз Куп, американский детский хирург: «Лекарство не действует, если больной не принимает его», – однако на современном этапе, по данным достаточно большого количества исследований, такая позиция несколько потеряла свою основательность и аксиоматичность.

Неразрывно с факторами пациента связаны и факторы заболевания. Проблема недостаточной приверженности больных лечению особенно актуальна при хронических заболеваниях. Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности к лече-

нию являются пациенты с хроническими заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения врачебных рекомендаций [8,9].

Тем не менее, по мнению ряда авторов в настоящее время все большее влияние в проблеме приверженности приобретают факторы, связанные с врачами и лекарственной терапией [10,11]. О сложном взаимодействии факторов приверженности различных групп упоминается еще в трудах Авиценны: «У постели больного нас двое – врач и болезнь: на чью сторону встанет пациент, тот и победит» [12].

Наименее изученными в ракурсе приверженности являются вопросы качества назначаемой терапии, а именно – ее соответствия современным клиническим рекомендациям, т.к. только приверженность к качественному лечению способствует достижению его основных целей: улучшению прогноза здоровья, качества и прогноза жизни пациента. Следует также упомянуть, что, согласно современным клиническим рекомендациям, целесообразности использования целого ряда лекарственных препаратов присвоен III класс рекомендаций, что свидетельствует об отсутствии исследований, подтверждающих пользу и эффективность данных лекарственных средств, а в некоторых случаях – о наличии доказательств о возможном вреде здоровью пациента при применении этих препаратов. Примерами может служить назначение большинства антиаритмиков при ишемической болезни сердца, недигидропиридиновых антагонистов кальция – при хронической сердечной недостаточности, совместное использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II и т.д.

В фармакоэпидемиологии используется термин «рациональная неприверженность», подразумевающий отказ пациента принимать лекарственный препарат из-за нежелательных эффектов последнего [13]. Вероятно, будет правомерно использовать данный термин в ряде ситуаций, связанных с недостаточным качеством терапии: ее несоответствием современным КР, а также имеющимся у больных показаниям/противопоказаниям к приему лекарственных средств, назначением препаратов с недоказанной эффективностью и т.д. В таких случаях терапия и хорошая приверженность пациента к ней не только не окажут желаемого эффекта, но могут нанести существенный вред здоровью больного. Таким образом, качество назначаемого лечения, объединяющее в себе эффективность и безопасность для конкретного пациента, учитывающее имеющиеся у больного показания и противопоказания к назначаемой терапии – тот самый немаловажный аспект проблемы приверженности к лечению, который часто остается неучтенным или рассматривается отдельно от самой проблемы.

Часто не принимается во внимание тот факт, что к разным лекарственным препаратам у одного и того же больного может быть разная приверженность. Так по данным исследования Viana M. и соавт. пациенты с хронической сердечной недостаточностью наиболее привержены к терапии ингибиторами АПФ, а наименее – к приему петлевых диуретиков, приверженность к бета-адреноблокаторам занимает промежуточное положение между обозначенными позициями [14]. Результаты исследования de Vries S.T. и соавт. продемонстрировали различную степень приверженности больных к лечению пероральными антидиабетическими, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. Пациенты наиболее часто забывали принимать или полностью прекращали прием гиполипидемических препаратов, уменьшали рекомендованную дозу и намеренно пропускали прием гипогликемических средств (намеренная неприверженность). Меньшее число намеренных нарушений приверженности было выявлено в отношении антигипертензивных препаратов: больные реже пропускали их прием, по другим оцениваемым параметрам приверженность к антигипертензивной терапии заняла промежуточное положение между показателями двух других групп [15].

Наиболее близко к идее важности учета взаимовлияния ключевых факторов проблемы приверженности подошел Kaplan N.M. в книге «Клиническая гипертензия Каплана» («Kaplan's clinical hypertension»): «Хотя практические врачи в первую очередь обвиняют больных в плохом контроле АД, все три игрока – врач, больной и лекарства – вовлечены в процесс» [16]. Следует еще раз подчеркнуть, что раздельная оценка качества терапии и приверженности к лечению, т.е. упущение взаимовлияния данных аспектов, является «ахиллесовой пятой» рассматриваемой проблемы.

Возможный выход из тупика

Несмотря на идентификацию все большего числа факторов, оказывающих влияние на приверженность, и обозначение основных путей повышения приверженности, тем не менее, значительного прорыва в решении обозначенной проблемы до сих пор нет. Это неизбежно порождает некоторый скепсис и разочарование как у специалистов, занимающихся вопросами приверженности, так и у врачей практического здравоохранения.

Можно предположить, что одной из причин такого положения дел является ускользание из поля зрения большинства исследователей необходимости одновременного учета и воздействия на факторы разных групп, влияющих на приверженность (согласно классификации ВОЗ), которые, безусловно, тесно связаны между собой. В настоящее время определено более 250

факторов, оказывающих влияние на приверженность. Если провести аналогию с тем, что наиболее эффективными методами лечения признаются те, что влияют на максимальное число ведущих этиологических факторов и патогенетических звеньев болезни, то, максимально эффективным должен быть путь воздействия на все или большинство факторов приверженности. Главная роль в решении проблемы приверженности, по всей видимости, должна быть отведена лечащему врачу. Именно врач может и должен предоставить пациенту полную информацию о заболевании, осложнениях болезни, прогнозе здоровья и жизни, основных способах лечения и его задачах с целью создать мотивацию на строгое и регулярное выполнение всех лечебных и профилактических врачебных рекомендаций: доказано, что человек лучше привержен тем действиям, смысл и цель которых он знает и понимает [17,18]. Именно врач должен назначить больному качественное лечение, соответствующее современным клиническим рекомендациям и учитывающее все имеющиеся у пациента показания/противопоказания к назначению данной терапии. Именно врач должен создать у пациента мотивацию на сотрудничество и выполнение всех врачебных рекомендаций, тем не менее, не освобождая взрослого дееспособного человека – пациента – от ответственности за свои здоровье и жизнь. Именно с личностью врача в настоящее время связывают эффекты плацебо и ноцебо (соответственно, положительного и отрицательного влияния «препарата-пустышки»), достоверного объяснения которым до сих пор не найдено [19]. И только выполнение всех перечисленных задач – назначение пациенту качественной терапии и высокая стойкая приверженность больного этому лечению позволит достичь основных целей лечения – улучшение прогноза заболевания, жизни, повышение качества жизни. К сожалению, в условиях каждодневной амбулаторно-поликлинической практики лечащий врач, ввиду выраженного дефицита временного, личностного, профессионального и других ресурсов, нередко не имеет возможностей для максимально успешного претворения данных целей в жизнь [20].

При попытке решить ряд вопросов приверженности в обозначенном ключе нами было выполнено пилотное исследование с использованием данных проспективной части госпитально-амбулаторного регистра ЛИС-2 – Люберецкого исследования смертности у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [21]. Пациенты, перенесшие ОНМК и включенные в регистр ЛИС-2, после телефонного контакта по выяснению жизненного статуса были приглашены на визит, во время которого заполняли анкету по оценке приверженности к лечению, включающую тест Мориски-Грина [22]. Качество терапии, на-

значенной больным при выписке из стационара после перенесенного референсного ОНМК, оценивалось при помощи специального индекса соответствия терапии современным клиническим рекомендациям [23]. Проспективная часть регистра ЛИС-2 включает наблюдение за его пациентами с периодическими телефонными контактами, определяющими жизненный статус больных, учет сердечно-сосудистых и других значимых нозологических событий. При выполнении анализа выживаемости (учитываемое событие – смерть или повторное ОНМК) с использованием метода построения кривых Каплан-Майера было выявлено расхождение кривых между группами:

1) пациентов, приверженных качественному лечению (соответствующему современным клиническим рекомендациям не менее чем на 75%) – для этих пациентов было характерно наименьшее количество учитываемых событий после перенесенного ОНМК (с поправкой на пол и возраст);

2) пациентов, не приверженных некачественной терапии (кривая Каплан-Майера заняла промежуточное положение между соответствующими графиками для первой и третьей групп);

3) больных, не приверженных качественной терапии или приверженных некачественному лечению, имевших наихудшие показатели выживаемости.

Лог-ранк критерий не выявил значимых различий между сформированными группами, что, вероятно,

объясняется небольшим числом конечных точек в каждой группе пилотного проекта, а обозначенная гипотеза нуждается в дальнейшей разработке и исследовании.

Заключение

Таким образом, проблема приверженности была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, что признают большинство авторов, занимающихся изучением данной темы. Согласно накопленным сведениям из многочисленных исследований по данной проблеме обозначается ряд перспектив ее дальнейшего изучения и развития. Очевидно, что оценка приверженности должна проводиться в неразрывной связке с контролем качества назначаемого лечения ввиду обоюдного вовлечения обоих аспектов в достижение ведущих целей терапии. Возможным путем эффективного решения проблемы приверженности является комплексное воздействие на все, или хотя бы на большинство ее факторов и аспектов, а «ключевая роль» в данном процессе отводится лечащему врачу.

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. Adams F. The genuine works of Hippocrates. Melbourne, FL: Krieger Publishing; 1972.
2. Turner B.J., Hecht F.M. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med.* 2001;134(10):1004-6.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003.
4. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2017;16(1):91-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(1):91-5].
5. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004;164(7):722-32.
6. Ageev F.T., Smirnova M.D., Fofanova T.V. Increase adherence to therapy: "the matter of technology"? *Serdechnaya Nedostatochnost.* 2011;12(4):66. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? *Сердечная Недостаточность.* 2011;12(4):66].
7. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54.
8. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97.
9. Jin J., Sklar G.E., Oh M.N.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269-86.
10. Brow M.T., Russell J.K. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14.
11. Semenova O.N., Naumova E.A., Schwartz Y.G. Adherence to long-term treatment of cardiovascular disease and non-compliance with medical recommendations: the opinion of patients and physicians by the results of focused interview. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(1):55-61. (In Russ.) [Семенова О.Н., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(1):55-61].
12. Suvorova K.D. Aphorisms of great doctors. Hippocrates, Galen, Avicenna, Arnold of Villanova, Paracelsus. St. Petersburg: OlmaMediaGroup / Enlightenment; 2017. (In Russ.) [Суворова К.Д. Афоризмы великих врачей. Гиппократ, Гален, Авиценна, Арнольд из Виллановы, Парацельс. Санкт-Петербург: ОлмаМедиаГрупп/Просвещение; 2017].
13. Garner J.B. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol.* 2010;105:1495-501.
14. Viana M., Laszczyńska O., Mendes S., et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(10):1018-26.
15. de Vries S.T., Keers J.C., Visser R., et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res.* 2014;76(2):134-8.
16. Kaplan N.M., Victor R.G., Flynn J.T. Kaplan's clinical hypertension. Eleventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
17. Kleinsinger F. Working with the Noncompliant Patient. *The Permanente Journal.* 2010;14(1):54-60.
18. Roter D.L., Hall J.A., Merisca R., et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care.* 1998;36(8):1138-61.
19. Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):415-21.
20. Minakov E.V., Khokhlov R.A., Furmenko G.I., Akhmedzhanov N.M. Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(2):39-48. (In Russ.) [Минаков Э.В., Хохлов Р.А., Фурменко Г.И., Ахмеджанов Н.М. Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2009;5(2):39-48].
21. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L. et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и соавт. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):114-22].

22. Lukina Y.V., Gynzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. Clinician. 2012;2:41-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и соавт. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2012; 2:41-9].

23. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. et al. The way of assessing the adherence to modern drug therapy clinical guidelines aimed at reducing the risk of recurrent stroke (according to the LIS-2 register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):45-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015; 11(1):45-52].

About the Authors:

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

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

Генетические предикторы эффективности интенсивной липидснижающей терапии и ее противовоспалительный эффект у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

Мария Александровна Воробьева, Мадина Мухаммедовна Азова,
Ольга Олеговна Гигани, Ирина Владимировна Гармаш,
Светлана Вадимовна Виллевалде*, Жанна Давидовна Кобалава

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

Цель. Изучить противовоспалительные эффекты интенсивной липидснижающей терапии и генетические предикторы ее эффективности у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы. В исследование включены 58 пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) $>1,8$ ммоль/л или холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-нелПВП) $>2,6$ ммоль/л (средний возраст $61,9 \pm 8,6$ лет, 62,1% мужчины). У всех пациентов определен полиморфизм Phe189Ser гена CYP3A4 (ген, кодирующий цитохром P4503A4, CYP3A4*17, rs4987161) и гена APOA1 (ген, кодирующий аполипопротеин А): -75G/A в промоторной области (rs670) и +83C/T в 5'-нетранслируемой области (rs5069). Оценен воспалительный статус по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1) и растворимой сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-1) исходно и через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. 16 пациентов (27,6%) достигли уровня ХС-ЛПНП $<1,8$ ммоль/л, 21 (37,6%) пациент – уровня ХС-нелПВП $<2,6$ ммоль/л. Носительство аллели -75G гена APOA1 ассоциировалось с недостижением целевого уровня ХС-нелПВП (точный критерий Фишера $p < 0,05$ (двухсторонний), $p < 0,01$ (односторонний)). Уровни вЧСРБ, MCP-1 и sVCAM-1 значительно снизились на 46,8, 19,2 и 13,2%, соответственно ($p = 0,0001$). При проведении ROC-анализа уровень MCP-1 <471 пг/мл предсказывал достижение целевого уровня ХС-нелПВП с чувствительностью 53,3% и специфичностью 90%.

Заключение. Интенсивная липидснижающая терапия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом. Исходный уровень MCP-1 <471 пг/мл ассоциировался с достижением целевых значений ХС-нелПВП. Носительство аллели (-75)G гена APOA1 ассоциировано с отсутствием достижения целевого уровня ХС-нелПВП на фоне интенсивной липидснижающей терапии и может рассматриваться как предиктор резистентности к статинам.

Ключевые слова: статины, интенсивная терапия статинами, воспалительный статус, APOA1, CYP3A4, предикторы ответа на терапию статинами.

Для цитирования: Воробьева М.А., Азова М.М., Гигани О.О., Гармаш И.В., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Генетические предикторы эффективности интенсивной липидснижающей терапии и ее противовоспалительный эффект у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):525-531. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-525-531>

Genetic Predictors of Intensive Lipid-Lowering Therapy Efficacy and its Anti-Inflammatory Effects in Very High Cardiovascular Risk Patients

Maria A. Vorobyeva, Madina M. Azova, Olga O. Gigani, Irina V. Garmash, Svetlana V. Villevalde*, Zhanna D. Kobalava
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198, Russia

Aim. To study the anti-inflammatory effects of intensive lipid-lowering therapy and genetic predictors of its effectiveness in patients with very high cardiovascular risk.

Material and methods. 58 patients with a history of cardiovascular disease and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >1.8 mmol/l or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) >2.6 mmol/l (mean age 61.9 ± 8.6 (M \pm SD) years, 62.1% of men) were included into the study. Polymorphism Phe189Ser of the CYP3A4 (gene encoding cytochrome P4503A4, CYP3A4*17, rs4987161) and APOA1 (gene encoding apolipoprotein A): -75G/A in the promoter region (rs670) and +83C/T in the 5'-untranslated region (rs5069) was determined in all patients. Inflammatory status (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), monocyte chemoattractant protein (MCP-1) and soluble vascular adhesion molecule (sVCAM-1)) was assessed initially and after 4 weeks of treatment with atorvastatin 80 mg/day. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. 16 (27.6%) patients achieved LDL-C <1.8 mmol/l, 21 (37.6%) patients – non-HDL-C <2.6 mmol/l. The carriership of the allele -75G of the APOA1 gene was associated with failure to achieve the target level of the non-HDL-C (Fisher's exact test $p < 0.05$ (bilateral), $p < 0.01$ (one-sided)). The levels of hsCRP, MCP-1 and sVCAM-1 significantly decreased by 46.8, 19.2 and 13.2%, respectively ($p = 0.0001$). In the ROC analysis the level of MCP-1 <471 pg/ml predicted the achievement of the target level of non-HDL-C with a sensitivity of 53.3% and a specificity of 90%.

Conclusion. Intensive lipid-lowering therapy in patients with a very high cardiovascular risk is accompanied by a pronounced anti-inflammatory effect. The baseline level of MCP-1 <471 pg/ml is associated with the achievement of the target values of non-HDL-C. The carriership of the allele (-75)G of the APOA1 gene is associated with the lack of achievement of the target level of non-HDL-C during intensive lipid-lowering therapy and can be considered as a predictor of resistance to statins.

Keywords: statins, intensive statin therapy, inflammatory status, APOA1, CYP3A4, predictors of response to statin therapy.

For citation: Vorobyeva M.A., Azova M.M., Gigani O. O., Garmash I.V., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Genetic Predictors of Intensive Lipid-Lowering Therapy Efficacy and its Anti-Inflammatory Effects in Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4): 525-531. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-525-531

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): villevalde_sv@rudn.university

Received / Поступила: 20.03.2017

Accepted / Принята в печать: 15.05.2017

Опираясь на данные исследований последних лет, современные практические руководства по лечению дислипидемии отмечают необходимость интенсивной липидснижающей терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [1-3]. Высокодозовый режим терапии статинами, являющимися в настоящее время основной группой липидснижающих препаратов, убедительно демонстрирует свое преимущество в профилактике сердечно-сосудистых осложнений над применением средних и низких доз [4].

Установлено, что атеросклероз характеризуется развитием хронического воспаления, и отдельные биомаркеры воспаления, такие как высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), растворимые молекулы адгезии, показали свою высокую значимость в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений [5,6]. Помимо гиполипидемического эффекта, статины обладают доказанным положительным влиянием на воспалительный статус. Снижение маркеров воспаления под действием статинов наблюдалось в ряде предшествующих исследований, однако точный механизм данного эффекта неизвестен [7,8]. Остается открытым вопрос, является ли преимущество интенсивной липидснижающей терапии исключительно следствием более выраженного снижения уровней липидов, или также связано с активным противовоспалительным действием.

Примечательно, что даже при использовании высоких доз статинов сохраняется высокая вариабельность в ответе на липидснижающую терапию. Активно изучаются предикторы ответа на терапию статинами, все больший интерес вызывает поиск генетических факторов, обуславливающих эффективность медикаментозного снижения липидов. Предшествующие данные о генетических предикторах ответа на липидснижающую терапию противоречивы. В ряде исследований выявлялась связь эффективности терапии статинами с полиморфизмом генов APOA1, APOE, CELSR2, PSRC1, SORT1, SLO1B1, LPA и некоторыми другими [9,10]. В то же время отдельные исследователи отмечали отсутствие клинической значимости генетических полиморфных вариантов в липидснижающем эффекте статинов [11].

Целью настоящего исследования было изучение влияния интенсивной липидснижающей терапии (атор-

вастатин 80 мг/сут) на воспалительный статус и генетических предикторов ответа на нее у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

В исследование были включены 58 пациентов (36 мужчин) славянской этнической принадлежности в возрасте от 40 до 85 лет, с анамнезом перенесенного не менее 1 мес назад инфаркта миокарда или ишемического инсульта головного мозга и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) >1,8 ммоль/л или холестерина липопротеидов невысокой плотности (ХС-нЛПВП) >2,6 ммоль/л (табл. 1, 2), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были – уровень триглицеридов (ТГ) >4,5 ммоль/л, непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, заболевания печени в активной фазе, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса (NYHA).

У 55,2% пациентов в анамнезе было чрескожное коронарное вмешательство, у 8,6% – аортокоронарное шунтирование. У 6,9% ранее диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 17,2% – фибрилляция предсердий. Средний уровень глюкозы сыворотки крови составил $6,8 \pm 2,9$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – $72 \pm 14,5$ мл/мин/1,73 м², медиана вЧСРБ – 7,7 мг/дл (мин 0,5; макс 168,0). Уровень мочевого кислоты в среднем составил $350,5 \pm 91,1$ мкмоль/л. Средний уровень АД – $129 \pm 24/75 \pm 11$ мм рт.ст., частоты сердечных сокращений – $71 \pm 13,1$ уд/мин.

Из 48 пациентов, получавших липидснижающую терапию до начала исследования, 19 (39,6%) принимали симвастатин в дозах 10 мг/сут (n=5), 20 мг/сут (n=12), 30 мг/сут (n=1) и 40 мг/сут (n=1); 15 (31,3%) – аторвастатин в дозах 10 мг/сут (n=4) и 20 мг/сут (n=11); а также 14 (29,1%) – розувастатин 10 мг/сут. Ранее принимаемая липидснижающая терапия была отменена, и назначена терапия аторвастатином 80 мг/сут. Пациенты получали стандартную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. 81,0% пациентов принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, 79,3% – бета-адреноблокаторы, 19,0% – бло-

Table 1. General characteristics of patients

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	36 (62,1)
Возраст, лет	61,9±8,6
Возраст >65 лет, n (%)	21 (36,2)
Курящие, n (%)	23 (39,7)
Абдоминальное ожирение, n (%)	36 (62,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (82,8)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (27,6)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	40 (69,0)
Перенесенный ишемический инсульт, n (%)	20 (34,5)
ХСН (I-II ФК NYHA), n (%)	20 (39,5)/30 (51,7)
ФВ ЛЖ, %	48,9±6,9
ХБП, n (%)	6 (10,3)
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	48 (82,8)
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек	

каторы кальциевых каналов, 5,2% – нитраты, 93,1% – ацетилсалициловую кислоту, 46,6% – клопидогрел, 8,6% – тикагрелор, 6,9% – пероральные антикоагулянты. Двойную антитромбоцитарную терапию получали 55,2% пациентов. Все пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа получали медикаментозную гипогликемическую терапию: 31,3% из них – монотерапию гликлазидом и столько же – метформином; 12,5% – инсулином. Комбинированную терапию гликлазидом и метформином получали 25% пациентов с СД. Терапия сердечно-сосудистых заболеваний была неизменной за весь период наблюдения.

Всем пациентам дважды, перед началом терапии аторвастатином 80 мг/сут и через 4 нед определялись лабораторные показатели липидного спектра (ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-нелПВП), углеводного обмена (глюкоза сыворотки натощак, гликированный гемоглобин), функции печени (аспатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) и мышечного повреждения (креатинфосфокиназа). Также дважды, до интенсивной липидснижающей терапии и через 4 нед после оценивалась активность воспалительного процесса по уровням вЧСРБ, моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1 и растворимой сосудистой молекулы адгезии sVCAM-1. Для определения двух последних маркеров воспаления применяли метод иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов BenderMedSystems (Австрия).

Однократно проводилось определение полиморфизмов гена-регулятора метаболизма лекарственных средств в печени – CYP3A4 (ген, кодирующий цитохром P4503A4, CYP3A4*17, rs4987161) и гена-регулятора

Table 2. Laboratory characteristics of patients

Таблица 2. Лабораторные характеристики пациентов

Параметр	Значение
вЧСРБ >2,0 мг/дл, n (%)	24 (41,4)
ОХС, ммоль/л	5,3±1,5
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,4
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,7
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,3
ХС-нелПВП, ммоль/л	4,2±1,5
Данные представлены как M±SD, если не указано иное	
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-нелПВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности	

метаболизма ХС-ЛПВП – APOA1 (ген, кодирующий апо-липопротеин А): -75G/A в промоторной области (rs670) и +83C/T в 5'-нетранслируемой области (rs5069). Идентификацию полиморфных вариантов вышеуказанных генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для изучения полиморфизмов гена CYP3A4 (CYP3A4*17, Phe189Ser) использовался метод ПЦР-PV (набор реагентов и протокол исследования от компании «Синтол», Москва). Для определения полиморфных вариантов гена APOA1 проводилась ПЦР с последующей рестрикцией ампликонов с использованием рестриктазы MspI [12] и детекцией результатов рестрикции в 10% полиакриламидном геле. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из периферических лейкоцитов венозной крови с использованием протокола и набора реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови ДНК-экстран-1 («Синтол», Москва). Выбор вышеуказанных генов был обусловлен их функциональной активностью и предполагаемым возможным влиянием на эффективность терапии статинами. В нескольких исследованиях ранее изучался вклад рассматриваемых аллелей в ответ на липидснижающую терапию у других этнических групп, однако однозначных результатов получено не было [9-10, 13].

Кровь для всех лабораторных анализов брали из локтевой вены после 10-часового голодания.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 8.0. Применяли методы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровня ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и ХС-нелПВП с незначимым

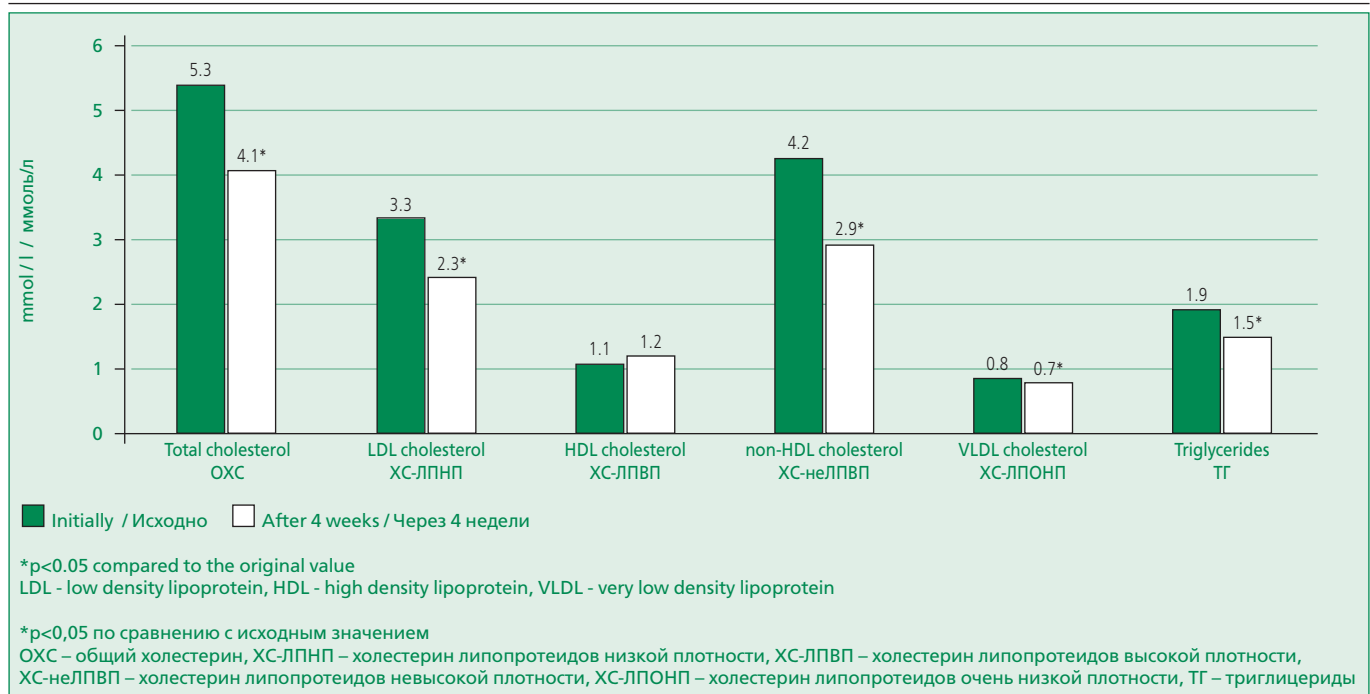


Figure 1. Change in lipid levels during high-dose lipid-lowering therapy

Рисунок 1. Динамика уровней липидов на фоне интенсивной липидснижающей терапии

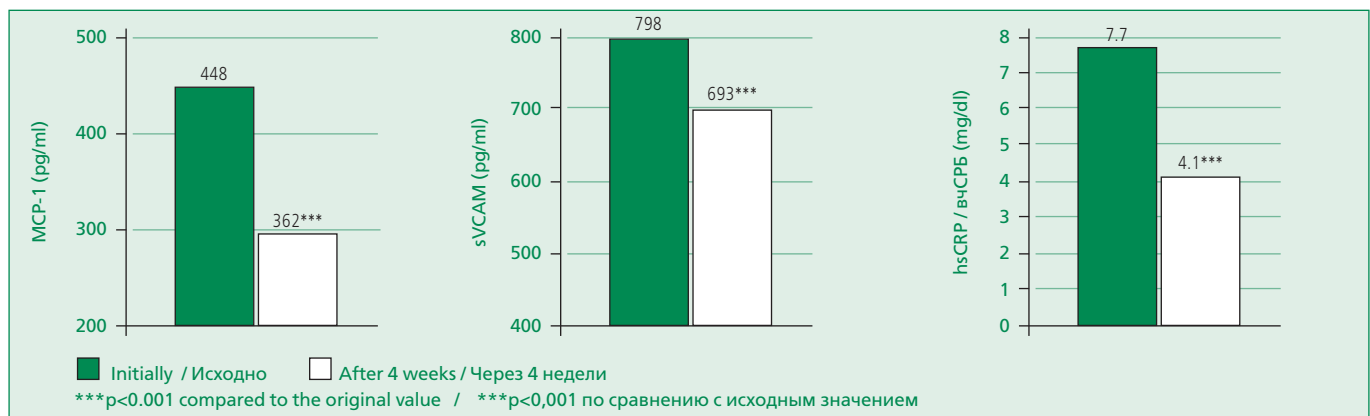


Figure 2. Change in levels of markers of inflammation during therapy by atorvastatin 80 mg/day

Рисунок 2. Динамика уровней маркеров воспаления на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут

изменением уровня ХС-ЛПВП (рис. 1). Целевого уровня ХС-ЛПНП достигли 27,6% пациентов, целевого уровня ХС-нелПВП – 36,2%, обеих целей липидснижающей терапии – 10,3% пациентов. На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут в течение 4 нед не наблюдалось побочных явлений со стороны мышечной ткани, функции печени и почек, также не отмечалось новых случаев и декомпенсации ранее диагностированного СД. На фоне интенсивной липидснижающей терапии отмечалось значимое снижение уровней вЧСРБ, MCP-1 и sVCAM-1 (рис. 2).

Исходные значения MCP-1 и sVCAM-1 превышали норму лишь у 6 (10,3%) пациентов. Данные пациенты достигли обоих целевых уровней липидов без нормализации уровней MCP-1 и sVCAM-1, но со значительным снижением их (на 108 ± 28 пг/мл и на

515 ± 48 нг/мл, соответственно). Медиана исходного уровня MCP-1 была значимо ниже в группе достигших целевого уровня ХС-нелПВП (342 [203;981] и 479 [277;756], соответственно; $p<0,0001$). Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа установлено прогностическое значение исходного уровня MCP-1 в ответе на интенсивную липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска для ХС-нелПВП [отношение шансов 0,517; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,71; $p<0,0001$]. Данная гипотеза подтверждена при проведении ROC-анализа (рис. 3): уровень $MCP-1 < 471$ пг/мл предсказывал достижение целевого уровня ХС-нелПВП с чувствительностью 53,3% и специфичностью 90% (площадь под кривой=29,0%; 95% ДИ 0,177-0,403; $p=0,001$).

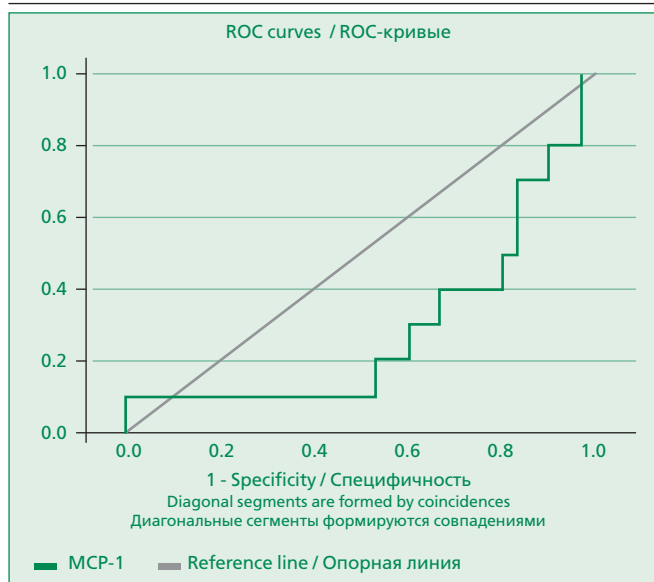


Figure 3. The result of ROC analysis to achieve the target level of non-HDL cholesterol, depending on the level of MCP-1

Рисунок 3. Результат ROC-анализа для достижения целевого уровня ХС-нЛПВП в зависимости от уровня MCP-1

Ассоциации уровня MCP-1 и его динамики с достижением целевого уровня ХС-ЛПНП не выявлено. Также не установлена взаимосвязь уровня sVCAM-1 (как исходного, так и достигнутого на фоне интенсивной липидснижающей терапии) и его динамики с достижением целевых значений ХС-ЛПНП и ХС-нЛПВП.

У всех 58 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска выявлен генотип СУР3А4*1 (нормальный аллель гена-регулятора метаболизма лекарственных средств в печени). Встречаемость полиморфных вариантов (-75G/A) и (+83C/T) гена-регулятора метаболизма ХС-ЛПВП АРОА1 в рассматриваемой выборке представлена в табл. 3. Частота аллели G составила 0,53, аллели А – 0,47, аллели С – 0,94, аллели Т – 0,06.

Встречаемость аллели (-75)G была статистически значимо выше в группе не достигших целевого уровня ХС-нЛПВП ($p=0,04$). Носители аллели (-75)G (генотипы GG и GA) по сравнению с гомозиготами по аллели А значимо отличались более высоким значением итогового отношения ОХС/ХС-ЛПВП, определенного через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут ($3,7 \pm 0,9$ и $2,8 \pm 0,8$, соответственно; $p=0,04$), других статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 4), в том числе различий по принимаемой до начала исследования липидснижающей терапии. Из 46 носителей аллели (-75)G 16 пациентов ранее принимали симвастатин в дозах 10 мг/сут ($n=5$), 20 мг/сут ($n=10$), 40 мг/сут ($n=1$); 11 – аторвастатин в дозах 10 мг/сут ($n=3$), 20 мг/сут ($n=8$); 12 – розувастатин 10 мг/сут . Из 12 пациентов с генотипом -75AA

Table 3. Distribution of variants of the APOA1 gene in patients with very high cardiovascular risk

Таблица 3. Распределение вариантов гена АРОА1 у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

APOA1(-75G/A)			APOA1(+83C/T)		
GG, n(%)	GA, n(%)	AA, n(%)	CC, n(%)	CT, n(%)	TT, n(%)
16 (27,6)	30 (51,7)	12 (20,7)	51 (87,9)	7 (12,1)	0 (0)

Table 4. Comparison of groups of -75G patients with homozygous for the -75A allele of the gene-regulator of HDL-C-HDLA APOA1 metabolism

Таблица 4. Сравнение групп носителей аллели -75G с гомозиготами по аллели -75A гена-регулятора метаболизма ХС-ЛПВП АРОА1

Характеристики	Генотипы -75GG/GA (n=46)	Генотип -75AA (n=12)
Мужчины, n (%)	26 (56,5)	6 (50)
Возраст, лет	60,9±8,4	66,7±8,4
Курящие, n (%)	30 (38,3)	7 (58,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	31 (67,4)	5 (41,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (87)	9 (75)
Сахарный диабет, n (%)	10 (21,7)	3 (25)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (65,2)	7 (58,3)
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	16 (34,8)	5 (41,7)
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	39 (84,8)	9 (75)
вЧСРБ >2,0 мг/дл, n (%)	32 (69,6)	8 (66,7)
MCP-1, пг/мл	444 [203; 720]	570 [335; 756]
sVCAM-1, нг/мл	735 [370; 1260]	600 [445; 940]
ОХС, ммоль/л	5,3±1,6	5,4±1,5
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,4±0,5
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3	3,3±1,2
ТГ, ммоль/л	2,0±0,9	1,6±0,7
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,3	0,7±0,3
ХС-нЛПВП, ммоль/л	4,2±1,5	4,0±1,2
ОХС/ХС-ЛПВП через 4 нед терапии аторвастатином	3,7±0,9	2,8±0,8*

* $p<0,05$ по сравнению с группой носителей аллели -75G гена АРОА1

Данные представлены как $M \pm SD$ или Me [25%; 75%], если не указано иное

вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-нЛПВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности

3 до начала исследования принимали симвастатин в дозах 20 мг/сут ($n=2$), 30 мг/сут ($n=1$); 4 – аторвастатин в дозах 10 мг/сут ($n=1$), 20 мг/сут ($n=3$); 2 – розувастатин 10 мг/сут .

Достижение целевого уровня ХС-нЛПВП в зависимости от полиморфизма гена АРОА1 представлено на рис. 4.

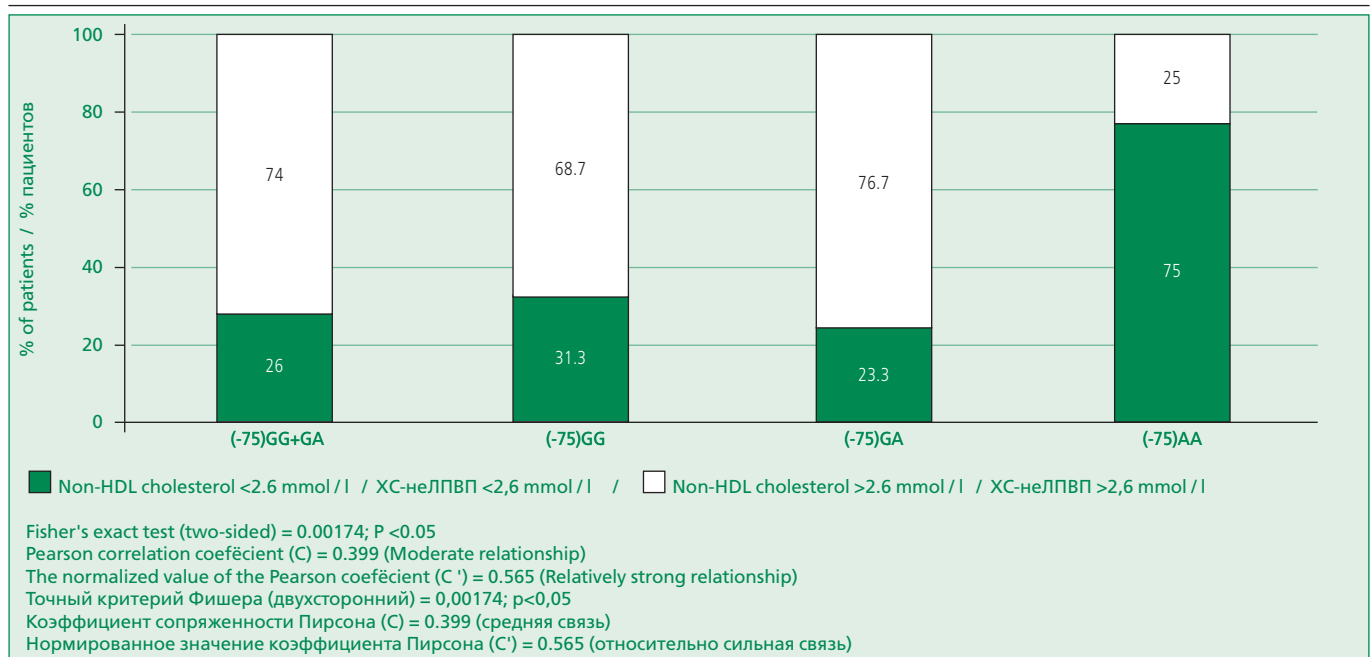


Figure 4. Achieving the target level of non-HDL cholesterol depending on genotype (-75G/A) of APOA1 (n=58)
Рисунок 4. Достижение целевого уровня ХС-нЛПВП в зависимости от генотипа (-75G/A) APOA1 (n=58)

Связи изучаемых полиморфизмов APOA1 с достижением целевого уровня ХС-ЛПНП не выявлено. Группы достигших и не достигших целевого уровня ХС-ЛПНП не различались по частоте аллелей (-75G/A) и (+83C/T).

Обсуждение

Все большее внимание уделяется поиску генетических предикторов ответа на липидснижающую терапию. Фармакогенетический анализ является частью большинства крупных клинических исследований последних лет. Также проводятся отдельные исследования, посвященные прицельному изучению генетических детерминант эффективности липидснижающей терапии. Однако полученные данные крайне противоречивы, что говорит о необходимости более детального изучения данного вопроса.

Суммируя данные ряда исследований (PROSPER, ASCOT, CARDS, PARC, TNT, AGES, ARIC, MESA, JUPITER), можно выделить 5 генов с очевидным влиянием на выраженность ответа на терапию статинами (APOE, BRCA1, GRPL1, ADRB2, ETV1), и 8 генов, вероятно, ассоциированных с ответом на липидснижающую терапию (TOMM40, SREBP1, PSRC1, BCL3, BCAM, ANK3, SIVA1 и RANBP9) [9].

Отмечалось индивидуальное влияние полиморфизмов отдельных генов на эффективность разных статинов. Так, при анализе данных 1086 пациентов были рассмотрены 3 мононуклеотидных полиморфизма BUD13-APOA5 и выявлено влияние рецессивной аллели rs11605293 на достижение целевого уровня ТГ при терапии правастатином, рецессивной аллели rs12806755 на снижение уровня ТГ при терапии ловастатином, рецессивной аллели rs947990 на эффективность снижения

ХС-ЛПНП аторвастатином [13]. Также были получены данные о предиктивной значимости в ответе на терапию аторвастатином полиморфизмов ABCB1 (-41A/G), YMGCERSNP 29G/A, rs5908A/G, rs12916C/T и CYP7A1-204A/C [14].

Для генетического анализа в настоящем исследовании были выбраны ген CYP3A4, влияющий на метаболизм аторвастатина в печени, и его полиморфизм CYP3A4*17, Phe189Ser(rs4987161), а также ген APOA1, отвечающий за метаболизм ХС-ЛПНП, и, предположительно, оказывающий влияние на патогенез атеросклероза [15]. Стопроцентное носительство аллели CYP3A4*1 в рассмотренной нами группе не позволило оценить вклад полиморфизма данного гена в выраженность ответа на высокодозовую терапию статинами. Однако нами была выявлена ассоциация аллели (-75G) гена APOA1 с недостижением целевого уровня ХС-нЛПВП. Полиморфизм (-75G/A) APOA1 ранее не рассматривался как предиктор резистентности к терапии статинами, в то же время в предшествующих исследованиях отмечалась большая частота эффективности липидснижающей терапии у носителей аллели (-75A) гена APOA1 [14]. Целесообразно дальнейшее исследование влияния полиморфизма APOA1 на выраженность ответа на липидснижающую терапию с анализом данных большего количества пациентов.

Ранее неоднократно отмечалось положительное влияние статинов на воспалительный статус [7, 16, 17], однако данные плейотропные эффекты мало изучены для высокодозового режима липидснижающей терапии. Нами продемонстрировано значительное снижение маркеров воспаления на фоне терапии аторваста-

тином 80 мг/сут. В проанализированных литературных источниках маркеры sVCAM-1 и MCP-1 не рассматривались в качестве предикторов достижения целевых уровней липидов на фоне терапии статинами. Таким образом, впервые установлено прогностическое значение исходного уровня MCP-1 в ответе на интенсивную липидснижающую терапию для ХС-нелПВП. Безусловно, данная ассоциация требует дальнейшего изучения в крупных когортах пациентов.

Заключение

Интенсивная липидснижающая терапия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом, при этом уровень MCP-1 <471 пг/мл мож-

но рассматривать как предиктор достижения целевых значений ХС-нелПВП.

Носительство аллели (-75)G (генотипы GG и GA) гена-регулятора метаболизма ХС-ЛПВП – APOA1 ассоциировано с отсутствием достижения целевого уровня ХС-нелПВП на фоне интенсивной липидснижающей терапии, и является предиктором резистентности к статинам. 74% носителей аллели (-75)G гена APOA1 не достигают целевого уровня ХС-нелПВП.

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. Kuharchuk V.V., Konovalov G.A., Galjovich A.S., et al. Diagnostics and correction of dyslipidaemias in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines (V revision). Ateroskleroz i Dislipidemii. 2012;4:5-61. (In Russ.) [Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Галевич А.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские Рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2012;4:5-61].
2. Catapano A.L., De Backer G., Wiklund O., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058.
3. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129: S1-S45.
4. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81.
5. Krishnaswamy G., Kellet J., Year L., et al. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. J Interferon Cytokine Res. 1999;19:91-104.
6. Larsson P.T., Hallerstrom S., Rosfors S., et al. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. Int Angiol. 2005;24(1):43-51.
7. Li Q., Deng S.B., Xia S., et al. Impact of intensive statin use on the level of inflammation and platelet activation in stable angina after percutaneous coronary intervention: a clinical study. Med Clin (Barc). 2013;140:532-6.
8. Shaw S.M., Fildes J.E., Yonan N., et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. Cardiology. 2009;112:4-12.
9. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A., et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. Nat Commun. 2014;5:5068.
10. Liu T.N., Wu C.T., He F., et al. Relationship between the G75A polymorphism in the apolipoprotein A1 (ApoA1) gene and the lipid regulatory effects of pravastatin in patients with hyperlipidemia. Genet Mol Res. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028216.
11. Hopewell J.C., Parish S., Offer A., et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study. Eur Heart J. 2013;34: 982-92.
12. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A., et al. Mspl polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic subjects with coronary heart disease. Diabetes Care. 2000;23(6):791-5.
13. O'Brien S.E., Schrod S.J., Ye Z., et al. Differential Lipid Response to Statins Is Associated With Variants in the BUD13-APOA5 Gene Region. J Cardiovasc Pharmacol. 2015;66(2):183-8.
14. Poduri A., Khullar M., Bahl A., et al. Common Variants of HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, and CYP7A1 Genes as Predictors of Lipid-Lowering Response to Atorvastatin Therapy. Dna and Cell Biology. 2010;29(10):629-37.
15. Chyu K.Y., Shah P.K. HDL/ApoA-1 infusion and ApoA-1 gene therapy in atherosclerosis. Front Pharmacol. 2015;6:187.
16. Shaw S.M., Fildes J.E., Yonan N., et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. Cardiology. 2009;112:4-12.
17. Stach K., Nguyen X.D., Lang S., et al. Simvastatin and atorvastatin attenuate VCAM-1 and uPAR expression on human endothelial cells and platelet surface expression of CD40 ligand. Cardiol J. 2012;19(1):20-8.

About the Authors:

Maria A. Vorobyeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Madina M. Azova – PhD (Biology), Associate Professor, Head of Chair of Biology and General Genetics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Olga O. Gigani – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of Biology and General Genetics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Irina V. Garmash – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Svetlana V. Villevalde – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Chair of Internal Medicine, Cardiology and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Сведения об авторах:

Воробьева Мария Александровна – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт РУДН

Азова Мадина Мухаммедовна – д.б.н., доцент, зав. кафедрой биологии и общей генетики, Медицинский институт РУДН

Гигани Ольга Олеговна – д.б.н., доцент, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт РУДН

Гармаш Ирина Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт РУДН

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии

и функциональной диагностики, Медицинский институт РУДН

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики; зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН

Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению?

Игорь Семенович Явелов^{1*}, Мария Васильевна Жаткина¹,
Оксана Михайловна Драпкина¹, Александр Юрьевич Горшков¹,
Надежда Олеговна Мясникова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В обзоре представлены результаты проспективных рандомизированных клинических исследований, спланированных для оценки эффективности применения высоких доз статинов перед чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ). Отмечено влияние данного подхода на выраженность повреждения миокарда и клинические исходы при плановых ЧКВ у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и ЧКВ в ранние сроки острого коронарного синдрома (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Продемонстрированы результаты исследований, спланированных для изучения частоты возникновения контраст-индуцированной нефропатии, а также данные мета-анализов проведенных клинических испытаний.

Согласно накопленным фактам, прием высоких доз статинов до ЧКВ может способствовать уменьшению повреждения миокарда со снижением риска перипроцедурного инфаркта миокарда. Этот эффект продемонстрирован при плановом коронарном стентировании у больных со стабильной ИБС и при ЧКВ в первые дни лечения ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Он отмечался как у больных, ранее не принимавших статины, так и у находящихся на постоянном лечении статинами. Дополнительная ожидаемая польза применения высокой дозы статинов до ЧКВ – профилактика контраст-индуцированной нефропатии. Однако из-за ограниченности доказательной базы единого мнения о целесообразности подобного подхода в современных клинических рекомендациях нет.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, коронарное стентирование, статины, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, контраст-индуцированная нефропатия.

Для цитирования: Явелов И.С., Жаткина М.В., Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Мясникова Н.О. Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):532-540. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-532-540>

High Doses of Statins before Percutaneous Coronary Intervention: whether There Are Reasons to Use?

Igor S. Yavelov^{1*}, Maria V. Zhatkina¹, Oksana M. Drapkina¹, Alexander Yu. Gorshkov¹, Nadezhda O. Myasnikova²

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

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997, Russia

The results of prospective randomized clinical trials planned to assess the efficacy of using statins in high doses before percutaneous coronary interventions (PCI) are presented in the review. The effect of this approach on the severity of myocardial damage and clinical outcomes in planned PCI in patients with stable ischemic heart disease (IHD) and early PCI in acute coronary syndrome (ACS) without stable ST-segment elevation was found. The results of the trials planned to study the incidence of contrast-induced nephropathy as well as data from meta-analyses of conducted clinical trials are demonstrated.

According to the accumulated facts, taking high doses of statins before PCI can contribute to reduce myocardial damage with a decrease in the risk of periprocedural myocardial infarction. This effect was demonstrated in the planned coronary stenting in patients with stable IHD and in PCI in the first days of treatment of ACS without the stable ST-segment elevation. It was found both in patients who had not previously taken statins and in patients permanently treated with statins. The additional expected benefit of using a high dose of statins prior to PCI is the prevention of contrast-induced nephropathy. However, due to the limited evidence base, there is no consensus on the advisability of such an approach in current clinical guidelines.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary stenting, statins, myocardial infarction, acute coronary syndrome, contrast-induced nephropathy.

For citation: Yavelov I.S., Zhatkina M.V., Drapkina O.M., Gorshkov A.Y., Myasnikova N.O.

High Doses of Statins before Percutaneous Coronary Intervention: whether There Are Reasons to Use? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):532-540. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-532-540

Received / Поступила: 28.05.2017

Accepted / Принята в печать: 15.06.2017

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

Введение

Несмотря на многолетнее изучение, вопрос о целесообразности широкого («поголовного», «рутинного») применения высоких доз статинов перед чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) остается открытым. В этом сообщении представлены основные факты, определившие представления об эффективности и безопасности подобного подхода в разных клинических ситуациях.

Высокие дозы статинов для уменьшения повреждения миокарда при ЧКВ

Исследование ARMYDA. В 2004 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARMYDA [1], выполненного в двух лечебных учреждениях. В это исследование вошло 153 больных со стабильной стенокардией, направленных на плановое ЧКВ и ранее не получавших статины. В исследование не включали больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВ) <30%, повышенной концентрацией в крови МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), сердечного тропонина I и миоглобина, любым повышением печеночных трансаминаз (АсАТ/АлАТ), уровнем сывороточного креатинина >3 мг/дл, заболеванием печени или мышц в анамнезе.

Вне зависимости от исходного уровня липидов в крови пациенты были рандомизированы в две группы: начавших получать аторвастатин в суточной дозе 40 мг за 7 дней до ЧКВ, и группу плацебо. После ЧКВ все больные получали аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

Почти у всех больных до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты (96% случаев) с клопидогрелом или тиклопидином (97% случаев). По частоте коронарного стентирования (92% в группе аторвастатина, 95% в группе плацебо), частоте использования стентов, выделяющих лекарства (13% и 22%, соответственно), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента, длительность ишемии, число предилатаций, использование постдилатации), а также частоте использования бета-адреноблокаторов (33% и 34%) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (24% и 16%) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию в крови КФК-МВ, сердечного тропонина I и миоглобина определяли до ЧКВ и через 8 и 24 ч после вмешательства. Повышение уровня КФК-МВ выше верхней границы нормы отмечено у 12% больных в группе аторвастатина и 35% в группе плацебо ($p=0,001$), сердечного тропонина I – у 20% и 48% больных ($p=0,0004$), миоглобина – в 22% и 51% слу-

чаях, соответственно ($p=0,0005$). Аналогичная закономерность отмечалась при учете повышения уровня КФК-МВ и сердечного тропонина I в 2-5 и >5 раз выше верхней границы нормы, а также пика концентрации изученных биомаркеров в крови после вмешательства.

Наличие перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ) констатировали при повышении концентрации КФК-МВ более 2-х раз выше верхней границы нормы. Доля таких больных составляла 5% в группе аторвастатина и 18% – в группе плацебо ($p=0,025$). При этом сумма случаев смерти, ИМ и повторной незапланированной реваскуляризации в ближайший мес также оказалась ниже в группе аторвастатина (5% против 18% в группе плацебо; $p=0,025$) и это различие возникало за счет более редкого возникновения перипроцедурного ИМ.

При многофакторном регрессионном анализе применение аторвастатина до ЧКВ являлось независимым предиктором снижения риска перипроцедурного ИМ, оцененного по уровню КФК-МВ в крови [отношение шансов (ОШ) 0,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,57].

Данных об уровне липидов в крови в этом исследовании нет (гиперлипидемия в анамнезе отмечалась 42% больных). Только у 1 больного в группе аторвастатина отмечено повышение АсАТ/АлАТ после ЧКВ выше верхней границы нормы, что послужило причиной отмены препарата.

Исследование NAPLES II. В 2009 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования NAPLES II [2]. В нем оценивалась возможность предупреждения ИМ с помощью приема высокой дозы аторвастатина при стентировании нативных стенозов в коронарных артериях. В двух лечебных учреждениях в это клиническое испытание было включено 668 пациентов, ранее не получавшие статины, большую часть которых составили больные со стабильной стенокардией (87,3%). Нестабильная стенокардия отмечена у 2,4%, бессимптомными были 10,3% больных. Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² отмечалась в 39,5% случаев.

Пациенты были разделены на группу, получавшую 80 мг аторвастатина в течение 24 ч до проведения ЧКВ, и группу контроля. При выписке всем было рекомендовано принимать аторвастатин в суточной дозе 20 мг.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. По уровню липидов и С-реактивного белка в крови до процедуры, особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента), частоте осложнений коронарного стентирования и частоте использования

бета-адреноблокаторов (38,5% в группе аторвастатина и 39,1% в группе сравнения) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (12,7% и 13,6%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию КФК-МВ и сердечного тропонина I в крови определяли до ЧКВ и через 6 и 12 ч после вмешательства. Больные с исходно повышенным уровнем этих биомаркеров в исследование не включались. За день до процедуры определялась концентрация С-реактивного белка в крови.

Первичной точкой являлась частота перипроцедурного ИМ, который определяли как повышение концентрации КФК-МВ более трех раз от верхней границы нормы. Она составляла 9,5% в группе аторвастатина, и 15,8% – в группе контроля ($p=0,014$). Увеличение концентрации сердечного тропонина I в крови более трех раз от верхней границы нормы отмечено у 26,6% больных в группе аторвастатина и 39,1% – в группе контроля ($p<0,001$). При этом положительный эффект приема высокой дозы аторвастатина перед коронарным стентированием был более существенным в подгруппе больных с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка в крови (выше 6 мг/л). Преимущество нагрузочной дозы аторвастатина до коронарного стентирования отмечалось и при учете максимальных значений изученных биомаркеров и частоты любого увеличения их уровня в крови выше верхней границы нормы после ЧКВ.

Сумма случаев смерти, ИМ или повторных реваскуляризаций в стационаре составляла 10% в группе аторвастатина и 15,7% – в группе контроля (0,029).

В группе аторвастатина не было зарегистрировано случаев повышения АсАТ/АлАТ более 3 раз от верхней границы нормы и/или миопатии.

Исследование ARMYDA-ACS. В 2007 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ARMYDA-ACS [3], выполненного в 3-х лечебных учреждениях. В это исследование было отобрано 191 больной с острым коронарным синдромом (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, направленных на коронарную ангиографию в первые 48 ч после начала лечения и ранее не получавших статинов. В исследование не включали больных с ФВ <30%, любым повышением АсАТ/АлАТ, уровнем сывороточного креатинина >3 мг/дл, заболеваниями печени или мышц в анамнезе.

Вне зависимости от исходного уровня липидов пациенты были рандомизированы в две группы: получивших аторвастатин в нагрузочной дозе 80 мг в среднем за 12 ч, еще 40 мг примерно за 2 ч до процедуры, и группу плацебо. После коронарной ангиографии у 10 больных из каждой группы ЧКВ было решено не выполнять, и они были исключены из исследования. В ито-

ге в исследовании участвовал 171 больной (86 в группе аторвастатина и 85 – в группе плацебо), среди которых нестабильная стенокардия отмечалась в 60% случаев, ИМ без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ – у 40% больных. После ЧКВ все больные получали аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Практически у всех (99%) было выполнено коронарное стентирование. По частоте использования стентов, выделяющих лекарства (64% в группе аторвастатина, 55% в группе плацебо), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента, длительность ишемии, числу предилатаций, использование постдилатации), а также частоте использования бета-адреноблокаторов (30% и 27%) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (27% и 21%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию в крови КФК-МВ, сердечного тропонина I и миоглобина определяли до ЧКВ и через 8 и 24 ч после вмешательства.

Наличие перипроцедурного ИМ констатировали при повышении концентрации КФК-МВ более 2-х раз выше верхней границы нормы при исходно нормальных значениях, и более чем в 2 раза при исходно повышенной концентрации в крови.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти, ИМ и реваскуляризации того же сосуда в ближайшие 30 дней. Совокупность этих событий была значимо меньше в группе аторвастатина – 5% против 17% ($p=0,01$) за счет более редкого возникновения перипроцедурного ИМ. При многофакторном регрессионном анализе применение аторвастатина до ЧКВ являлось независимым предиктором снижения риска: сумма случаев смерти, ИМ и незапланированной реваскуляризации в ближайшие 30 дней (отношение шансов 0,12 при 95% доверительном интервале 0,05-0,50).

Частота повышения КФК-МВ выше верхней границы нормы после коронарного стентирования в группе аторвастатина составила 7% против 27% в группе контроля ($p=0,001$), тропонина I – 41% против 58%, соответственно ($p=0,039$). Статистически значимых различий по уровню миоглобина не было. Аналогичная закономерность отмечалась при учете повышения уровня КФК-МФ и сердечного тропонина I в 1-3 и >3 раз выше верхней границы нормы. По средней концентрации уровню С-реактивного белка в крови до процедуры статистически значимого различия между группами не было, однако степень ее нарастания после стентирования была меньше в группе статина.

Данных об уровне сывороточных липидов в этом исследовании нет (гиперлипидемия в анамнезе отмечалась 32% больных). Только у 1 больного в группе аторвастатина отмечено повышение АсАТ/АлАТ после ЧКВ выше верхней границы нормы, что послужило причиной отмены препарата.

Таким образом, представленные факты указывают на возможность уменьшения выраженности повреждения миокарда за счет начала использования высоких доз статинов незадолго до коронарного стентирования как у больных со стабильной ИБС, так и в ранние сроки ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. По-видимому, в качестве одного из механизмов положительного влияния такого подхода может рассматриваться противовоспалительное действие статинов.

Исследование ARMYDA-RECAPTURE. Для изучения эффектов использования высоких доз статинов до ЧКВ у больных, уже получающих препараты данной группы, было проведено проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-RECAPTURE [4]. В него вошло 383 больных с плановым ЧКВ при стабильной стенокардии (53%) и ранними вмешательствами при ОКС без стойких подъёмов сегмента ST (47%). В исследование не включали больных с ФВ < 30%, любым повышением АсАТ/АлАТ, уровнем креатинина в крови > 3 мг/дл, заболеванием печени или мышц в анамнезе, а также острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, когда из-за высокого риска неблагоприятных исходов требуется срочная коронарная ангиография (в ближайшие 2 ч).

Больные были рандомизированы в группу с нагрузочной дозой статина (80 мг аторвастатина в среднем за 12 ч и 40 мг примерно за 2 ч до ЧКВ) или группу плацебо. При этом до включения в исследование 55% пациентов в обеих группах принимали аторвастатин, 33% – симвастатин, 8% – розувастатин и 4% – правастатин. После ЧКВ все больные получали аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

Ход проведения этого клинического испытания был аналогичен ранее проведенным исследованиям ARMYDA. При этом наличие перипроцедурного ИМ констатировали при повышении концентрации КФК-MB более 3-х раз выше верхней границы нормы при исходно нормальных значениях и более чем в 3 раза при исходно повышенной концентрации в крови.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. В большинстве случаев (93%) было выполнено коронарное стентирование. По частоте использования стентов, выделяющих лекарства (32% в группе аторвастатина, 36% в группе плацебо), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента,

длительность раздувания баллона для раскрытия стента, длительность ишемии, число предилатаций, использование постдилатации), а также частоте использования бета-адреноблокаторов (42% и 39%) и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (12% и 12%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти, ИМ и реваскуляризации в ближайшие 30 дней. Совокупность этих событий была достоверно меньше в группе аторвастатина: 3,7% против 9,4% ($p=0,037$), и это различие возникало преимущественно за счет более редкого возникновения перипроцедурного ИМ. Преимущество нагрузочной дозы аторвастатина оказалось статистически значимым только в подгруппе больных с острым коронарным синдромом ($p=0,022$). При многофакторном регрессионном анализе применение аторвастатина до ЧКВ являлось независимым предиктором снижения риска суммы случаев смерти, ИМ и незапланированной реваскуляризации того же сосуда в ближайшие 30 дней (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,20-0,80). Эта связь оказалась достоверной только для больных с острым коронарным синдромом (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,10-0,83), и не выходила за рамки тенденции при плановых вмешательствах у больных со стабильной ИБС (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,20-2,9).

Частота повышения КФК-MB выше верхней границы нормы после коронарного стентирования в группе аторвастатина составила 13% против 24% в группе контроля ($p=0,017$), тропонина I – 37% против 49%, соответственно ($p=0,021$). По средней концентрации уровню С-реактивного белка в крови до процедуры статистически значимого различия между группами не было; отмечена тенденция к меньшей степени ее нарастания после стентирования в группе нагрузочной дозы аторвастатина.

Данных об уровне липидов в крови в этом исследовании нет (гиперлипидемия в анамнезе отмечалась 83% больных). Случаев повышения АсАТ/АлАТ выше верхней границы нормы не отмечено.

Таким образом, это исследование показало, что на фоне хронического использования статинов польза применения дополнительной нагрузочной дозы перед коронарным стентированием сохраняется, и наиболее выражена при вмешательствах в ранние сроки ОКС без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ.

Исследование ROMA II. Проспективное рандомизированное двойное слепое одноцентровое клиническое исследование ROMA II было спланировано для сравнения влияния высоких доз розувастатина (40 мг) и аторвастатина (80 мг), принятых за 24 ч до вмешательства, на частоту ИМ после планового ЧКВ у больных со стабильной ИБС, постоянно получающих статины [5].

Больные с ФВ < 30%, исходно повышенными уровнями КФК-МВ и сердечного тропонина Т, АсАТ/АсАТ, скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² или микроальбуминурией в исследование не включались.

350 больных были рандомизированы к приему розувастатина в дозе 40 мг или аторвастатина в дозе 80 мг за 24 ч перед ЧКВ. В дальнейшем среди последовательно поступивших больных, постоянно получавших статины, ретроспективно была сформирована группа стандартной терапии без нагрузочной дозы этих препаратов перед ЧКВ.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. По частоте использования стентов, выделяющих лекарства (84,6% в группе розувастатина, 85,8% в группе аторвастатина и 83,4% в группе сравнения), особенностям выполнения процедуры (область вмешательства, тип стенозов, число установленных стентов, диаметр стентов, общая длина стентов, давление в баллоне при раскрытии стента, длительность раздувания баллона для раскрытия стента, частота первичного стентирования) и ее результатам, частоте использования блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (0; 4,3 и 4,1%, соответственно) статистически значимых различий между группами не было.

Концентрацию КФК-МВ и сердечного тропонина Т в крови определяли до ЧКВ и через 12 и 24 ч после вмешательства. Учитывался уровень этих биомаркеров, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза.

Через 12 и 24 ч статистически значимых различий в подобном повышении КФК-МВ и сердечного тропонина Т между группами аторвастатина и розувастатина выявлено не было. При этом доля больных с высокими значениями МВ-КФК как через 12, так и через 24 ч после процедуры была значимо ниже в группах нагрузочной дозы статинов по сравнению с контрольной группой. Аналогичная закономерность отмечалась при учете высоких значений сердечного тропонина Т.

Сумма случаев сердечной смерти, ИМ, повторной реваскуляризации того же сосуда, инсульта и повторной госпитализации в ближайшие 30 дней не различались в группах аторвастатина и розувастатина (8 против 9%, соответственно; $p=0,702$), но были ниже, чем в контрольной группе (33%; $p=0,0001$). Это преимущество достигалось за счет более редкого возникновения перипроцедурных ИМ. Аналогичная закономерность прослеживалась через 9 и 12 мес.

Таким образом, результаты исследования ROMA II указывают на сопоставимую эффективность нагрузочных доз розувастатина и аторвастатина перед плановым ЧКВ и полезность применения дополнительной нагрузочной дозы у больных, хронически получавших статины.

Мета-анализ 2010 года. В 2010 г. был опубликован мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований применения статинов перед инвазивными вмешательствами (ЧКВ, плановая операция коронарного шунтирования, плановые сосудистые и иные операции) [6]. В него вошло 21 клиническое исследование, включавшее в совокупности 4805 больных, в 10 исследованиях изучалось применение высоких доз статинов перед ЧКВ при стабильной ИБС или ОКС.

При использовании высоких доз статинов перед ЧКВ отмечено значимое снижение риска перипроцедурного ИМ (относительный риск 0,59; 95% доверительный интервал 0,47-0,44), которое было еще более выраженным в плацебо-контролируемых исследованиях [относительный риск (ОР) 0,34; 95% ДИ 0,19-0,60]. Для исследований, в которых наличие ИМ констатировалось при повышении уровня КФК-МВ более 3 раз от верхней границы нормы, относительный риск составил 0,67; ($p=0,003$).

По совокупным данным применение статинов до инвазивных процедур способствовало снижению уровня липопротеидов низкой плотности в крови, однако этот эффект не был сопряжен с предотвращением перипроцедурного ИМ. Не было отмечено также существенных различий по эффективности между аторвастатином и другими статинами.

Мета-анализ 2014 года. В 2014 г. опубликован мета-анализ 24 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 5526 больных со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST, подвергнутых несрочному ЧКВ [7]. Применение высоких доз статина до ЧКВ было сопряжено со значимо более низким риском перипроцедурного ИМ как у больных со стабильной стенокардией, так и при ОКС (ОШ 0,37 и 0,39, соответственно). Аналогичный результат получен у больных, ранее не получавших статины, и у находившихся на постоянном лечении статинами (ОШ 0,41 и 0,44, соответственно). При этом не было отмечено существенных различий (гетерогенности) результатов отдельных клинических испытаний (за исключением одного исследования у больных, хронически получающих статины, где преимущества нагрузочной дозы перед ЧКВ выявлено не было).

При использовании нагрузочной дозы статинов перед плановым ЧКВ у больных со стабильной стенокардией отмечена тенденция к снижению совокупности случаев смерти, спонтанных ИМ и реваскуляризации того же сосуда (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,45-1,10). Это влияние при ОКС оказалось значимым (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,34-0,79).

Таким образом, этот мета-анализ подтвердил способность статинов предотвращать повреждение миокарда при плановом ЧКВ у больных со стабильной ИБС

и несрочном ЧКВ при остром коронарном синдроме без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ, ранее статинов не принимавших или уже находящихся на лечении статинами.

Вместе с тем продолжают появляться и данные об отсутствии положительного эффекта нагрузочной дозы аторвастатина перед проведением планового ЧКВ. Так, в 2014 г. опубликованы результаты проспективного открытого рандомизированного исследования ALPACS, выполненного в Азии. В нем участвовало 335 больных с ОКС без стойкого подъёма сегмента ST, не получавших ранее статины, которым в первые 72 ч от начала симптомов выполнялось ЧКВ [8]. К необходимым условиям относили также исходный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,07$ ммоль/л (80 мг/дл).

Больные с ФВ < 30%, клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин, хроническим активным заболеванием печени или мышц, а также нуждающиеся в срочной коронарной ангиографии в это исследование не включались.

Больные рандомизировались в группу приема 80 мг аторвастатина за 12 ч и 40 мг за 2 ч до ЧКВ или группу обычного лечения (нагрузочной дозы группа статина не получала). После ЧКВ всем пациентам назначался аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

Во всех случаях до процедуры был начат прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Данных о характере и особенностях ЧКВ в публикации отсутствуют. По частоте применения бета-адреноблокаторов и блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (27% и 21%) статистически значимых различий между группами аторвастатина и обычного лечения не было (75,5 против 69,8% и 19,0 против 22,7%, соответственно).

Концентрацию в крови КФК-MB, сердечного тропонина I и миоглобина определяли до ЧКВ и через 8 и 24 ч после вмешательства.

Статистически значимых различий в увеличении уровня КФК-MB более 2-х и более 3-х раз выше верхней границы нормы между группами высокой дозы аторвастатина и обычного лечения не было. Не было существенных различий и по частоте суммы случаев смерти, ИМ и повторной реваскуляризации того же сосуда в ближайшие 30 сут (14,7% и 15,7%, соответственно; $p=0,8$). При этом наличие ИМ, связанного с ЧКВ, констатировалось при увеличении уровня сердечного тропонина в крови более 3-х раз от верхней границы нормы, при «спонтанном» ИМ – выше верхней границы нормы.

Существенных различий между группами по частоте побочных явлений не отмечено. Случаев миалгии в группе высокой дозы аторвастатина до ЧКВ не было. Значимых различий по изменению уровня липидов к концу исследования между группами также не было.

Причина несовпадения результатов этого клинического испытания с приведенными выше исследованиями, выполненными по сходному протоколу, не ясна. Помимо влияния случайности, это может быть следствием различий в изученных контингентах больных и/или особенностях их лечения. Эти данные в сочетании с результатами исследований NAPLES II могут указывать, что использование высоких доз статинов незадолго до ЧКВ способно принести пользу не во всех клинических ситуациях. В этой связи следует также учитывать, что в проведенные исследования обычно не включались больные с низкой ФВ, выраженным нарушением функции печени и почек.

Применение статинов перед первичным ЧКВ.

Данные об эффектах использования статинов до первичного ЧКВ у больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ ограничены. В 2013 г. опубликован мета-анализ 12 исследований, включавших в совокупности 4534 больных [9]. При этом большинство исследований являлись ретроспективными и только 3 – рандомизированными контролируемыми (42, 171 и 173 больных). Кроме того, в ретроспективных исследованиях речь идет о достаточно длительном предварительном применении статинов, в то время как высокую нагрузочную дозу (аторвастатин 80 мг) давали только в рандомизированных контролируемых исследованиях. Все исследования были предназначены для оценки полноценности восстановления коронарного кровотока.

Применение статинов до первичного ЧКВ было сопряжено с более высокими значениями индекса кровотока в эпикардиальных коронарных артериях TIMI, однако это различие возникало за счет ретроспективных исследований и отсутствовало в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях. Аналогичная тенденция отмечена при оценке степени выраженности прокрашивания миокарда контрастом.

Очевидно, эти данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения, но их явно недостаточно для каких-либо практических рекомендаций.

Высокие дозы статинов для уменьшения частоты контраст-индуцированной нефропатии

Одним из частых осложнений ЧКВ является контраст-индуцированная нефропатия (КИН). В ряде проспективных контролируемых исследований оценивалась возможность предотвращения КИН с помощью высокой дозы статинов, принятой до рентгеноконтрастного вмешательства.

Исследование ARMYDA-CIN. В 2011 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

ARMYDA-CIN [10]. В исследование было включено 241 больной с ОКС без стойкого подъёма сегмента ST, ранее не получавших статины. Оно было организовано аналогично представленным выше клиническим испытаниям данной группы исследователей.

Пациенты были разделены на две группы: получившие аторвастатин в нагрузочной дозе 80 мг в среднем за 12 ч, еще 40 мг примерно за 2 ч до ЧКВ, и группу плацебо. После ЧКВ все больные получали аторвастатин в суточной дозе 40 мг.

По частоте наличия в анамнезе сахарного диабета (30% в группе аторвастатина, 55% в группе плацебо), исходной функции почек, частоте использования ингибиторов АПФ/блокаторов рецептора ангиотензина (74% и 75%, соответственно), мочегонных средств (13% и 10%), а также особенностям выполнения процедуры (включая объем введенного контрастного вещества) статистически значимых различий между группами не было. Профилактика КИН проводилась N-ацетилцистеином у 4% больных в группе аторвастатина и у 6% – в группе плацебо ($p=0,78$), бикарбонат натрия вводили у 3% и у 6% больных, соответственно ($p=0,55$).

Первичной конечной точкой была частота развития КИН, диагностируемая при повышении уровня креатинина сыворотки крови более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) от исходного уровня или более чем на 25% от исходного уровня. КИН значимо реже отмечалась в группе аторвастатина – 5%, чем в группе плацебо – 13,2% ($p=0,046$). По данным многофакторного регрессионного анализа терапия аторвастатином была сопряжена с более низким риском КИН (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,12-0,97).

Исследование PRATO-ACS. В проспективное рандомизированное одноцентровое открытое исследование PRATO-ACS были включены 504 больных при раннем инвазивном лечении ОКС без подъёмов сегмента ST, не получавшие ранее статины [11].

В исследование не включали больных с уровнем креатинина в крови ≥ 3 мг/дл, а также тех, кому из-за высокого риска неблагоприятных исходов требуется срочная коронарная ангиография (в ближайшие 2 ч).

Больные были разделены на две группы: получивших 40 мг розувастатина при госпитализации с переходом на 20 мг/сут после вмешательства и группу без нагрузочной дозы статина, начавших получать аторвастатин в суточной дозе 40 мг при выписке.

Всем пациентам перед проведением коронарной ангиографии проводилась профилактика КИН сочетанием гидратации и использования N-ацетилцистеина. Кроме того, потенциально нефротоксичные препараты (например, метформин) отменялись.

По частоте последующего выполнения ЧКВ (21,4% в группе розувастатина, 23,8% в группе сравнения), ко-

ронарного шунтирования или неинвазивного лечения группы статистически значимо не различались. Не было значимых различий между группами по частоте наличия сахарного диабета в анамнезе (19,8% в группе розувастатина, 22,6% в группе сравнения), исходной функции почек, частоте использования ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (47,2% и 41,9%, соответственно), мочегонных средств (26,9% и 28,1%), а также особенностям выполнения процедуры (включая объем введенного контрастного вещества).

В первые 72 ч после введения контраста критерии КИН отмечены у 6,7% больных в группе розувастатина и у 15,1% в группе сравнения ($p=0,003$). Сумма случаев смерти, ИМ, инсульта, диализа или персистирующего повреждения почек в ближайшие 30 дней в группе розувастатина составляла 3,6%, в группе плацебо – 7,9% ($p=0,036$).

Мета-анализ применения статинов для профилактики КИН. В 2014 г. опубликован мета-анализ 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по использованию высоких доз статинов для профилактики КИН при рентгеноконтрастных исследованиях, включивших в совокупности 5143 больных [12].

В большинстве исследований использовались высокие дозы аторвастатина (как это было описано выше) или розувастатина. Во всех случаях для защиты почек использовалась, как минимум, гидратация.

По совокупным данным отмечено значимое снижение риска КИН на фоне предварительного использования статина (ОР 0,47; 95% ДИ 0,34-0,64; $p<0,00001$). Данное преимущество распространялось на больных с почечной недостаточностью и без нее (ОР 0,46 и 0,42, соответственно), с сахарным диабетом и без него (ОР 0,61 и 0,61), при использовании йодиксалола и без него (ОР 0,52 и 0,31), при применении N-ацетилцистеина и без него (ОР 0,46 и 0,51), в группах аторвастатина и розувастатина (ОР 0,38 и 0,53). Во всех этих подгруппах достигалось достоверное преимущество перед группой контроля, и не было существенных различий (гетерогенности) в результатах отдельных исследований.

Высокие дозы статинов перед ЧКВ: современные клинические рекомендации

В текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца по ведению больных с острым коронарным синдромом вопрос о применении высоких доз статинов до ЧКВ не рассматривается [13-16].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации, обновленных в

2014 г., розувастатин в дозе 40/20 мг, аторвастатин в дозе 80 мг и симвастатин в дозе 80 мг рекомендованы для профилактики КИН у больных с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек (класс рекомендаций IIa, степень доказанности A) [17].

В рекомендациях американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца, последняя версия которых датируется 2011 г., отмечено, что назначение высокой дозы статина до ЧКВ резонно для снижения риска перипроцедурного ИМ (класс IIa, степень доказанности A для не принимающих статины и B – для длительно принимающих статины) [18].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению дислипидемий, обновленных в 2016 г., указано, что рутинное применение высокой дозы статинов до ЧКВ должно быть рассмотрено при плановых вмешательствах или ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ в виде короткого курса или единственной высокой дозы у больных, ранее статинов не получавших, или нагрузочной дозы у уже принимающих статины (класс рекомендаций IIa, степень доказанности A) [19]. При этом в качестве основного аргумента приведены данные о снижении риска перипроцедурного ИМ и общей частоты неблагоприятных исходов в ближайшие 30 сут. Снижение риска контраст-индуцированной нефропатии указано в качестве дополнительного основания. Отмечено также, что роль применения высокой дозы статинов перед первичным или отсроченным ЧКВ у больных с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST требует дальнейшего изучения.

Указание на целесообразность кратковременного (3-4 дня) применения высоких доз статинов перед ЧКВ содержится в рекомендациях Российского кардиоло-

гического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» V пересмотра за 2012 г. (класс рекомендаций IIa, степень доказанности B) [20].

Заключение

Таким образом, согласно накопленным фактам, прием высокой дозы статина до чрескожного коронарного вмешательства может способствовать уменьшению повреждения миокарда со снижением риска перипроцедурного инфаркта миокарда. Этот эффект продемонстрирован при плановом коронарном стентировании у больных со стабильной ИБС и вмешательствах в первые дни лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Он отмечался как у больных, ранее не принимавших статины, так и у находящихся на постоянном лечении статинами.

Дополнительная ожидаемая польза применения высокой дозы статинов до ЧКВ – профилактика контраст-индуцированной нефропатии.

Однако из-за ограниченности доказательной базы единого мнения о целесообразности широкого применения такого подхода в современных клинических рекомендациях нет.

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. Pasceri V., Patti G., Nusca A., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA study. *Circulation*. 2004;110:674-8.
2. Briguori C., Viscconti G., Focaccio A., et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial: Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction. *JACC*. 2009;54:2157-63.
3. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *JACC*. 2007;49:1272-8.
4. 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 Randomized Trial. *JACC*. 2009;54:558-65.
5. Sardella G., Lucisano L., Mancone M., et al. Comparison of high reloading ROSuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:3715-20.
6. Winchester D.E., Wen X., Xie L., Bavry A.A. Evidence of Pre-Procedural Statin Therapy. A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC*. 2010;56:1099-109.
7. Lyu T., Zhao Y., Zhan T., et al. Effect of Statin Pretreatment on Myocardial Perfusion in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013;36:E17-E24.
8. Jang Y., Zhu J., Ge J., et al. Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naïve Asian patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: A randomized study. *J Cardiol*. 2014;63:335-43.
9. Lyu T., Zhao Y., Zhang T., et al. Effect of Statin Pretreatment on Myocardial Perfusion in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013;36:E17-E24.
10. Patti G., Ricottini E., Nusca A., et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN trial). *Am J Cardiol*. 2011;108:1-7.
11. Leoncini M., Toso A., Maioli M., et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *JACC*. 2014;63:71-9.
12. Singh N., Lee J., Huang J., et al. Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000127.
13. 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: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
14. 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. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
15. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013;61:485-510.
16. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.

17. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
18. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C., et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.
19. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;253:281-344.
20. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal.* 2012;96(4):2-32. (In Russ.) [Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., и др. Диагностики и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. Российский Кардиологический Журнал. 2012; 96(4):2-32].

About the Authors

Igor S. Yavelov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Maria V. Zhatkina – MD, Resident, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Acting Director, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

Alexander Yu. Gorshkov – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology with an Intensive Care Unit, National Medical Research Centre for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Жаткина Мария Васильевна – клинический ординатор, НМИЦ ПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора НМИЦ ПМ

Горшков Александр Юрьевич – к.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком интенсивной терапии, НМИЦ ПМ

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

Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка

Жанна Давидовна Кобалава^{1,2}, Елизавета Васильевна Кохан²,
Гайрат Калугевич Киякбаев^{1,2}, Андрей Анатольевич Шаваров^{1,2*}

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

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 199991, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

На сегодняшний день имеется достаточное количество данных, подтверждающих существование гендерных особенностей эпидемиологии, патогенеза и прогностического значения фибрилляции предсердий (ФП). Структурная и функциональная перестройка левого предсердия, являющаяся главным субстратом возникновения и поддержания ФП, может быть более выражена у женщин, причиной чему, вероятно, являются свойственные им особенности нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка, ремоделирование которого находится в тесной связи с параметрами давления в аорте. Гендерные различия центрального контура пульсовой волны были обнаружены во многих исследованиях, однако прогностическое значение этих параметров, а также их связь с ремоделированием левого предсердия нуждаются в дополнительном изучении. Текущие рекомендации по ведению больных с ФП уравнивают стратегии контроля ритма и частоты сокращений желудочков. В исследовании RACE выяснилось, что если среди мужчин исходы при обеих стратегиях не отличались, то у женщин рандомизация в группу контроля ритма достоверно повышала риск наступления комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, развитие хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения, тяжелые побочные эффекты антиаритмической терапии. По-видимому, в определенных ситуациях у женщин с рецидивирующей ФП стратегию контроля частоты желудочковых сокращений можно рассматривать даже как более предпочтительную. Существующую терапию ФП сложно назвать оптимальной, в связи с чем одним из путей ее усовершенствования может быть учет гендерных особенностей предсердно-желудочково-артериального взаимодействия. Для подтверждения этого предположения необходимо проведение крупных хорошо организованных проспективных исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование левого предсердия, диастолическая дисфункция, центральное давление.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):541-549. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549>

Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction

Zhanna D. Kobalava^{1,2}, Elizaveta V. Kokhan², Gayrat K. Kiyakbaev^{1,2}, Andrey A. Shavarov^{1,2*}

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

² Lomonosov Moscow State University. GSP-1, Leninskie Gory ul. 1, Moscow, 119991 Russia

Today there is enough data on gender differences in regard to epidemiology, pathogenesis and prognostic value of atrial fibrillation (AF). Left atrial structural and functional changes associated with development and persistence of AF can be more significant for women than for men. Explanation for it can be provided by a higher prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in women, which is strongly related with central aortic pressures. Many studies have shown gender differences of central pulse wave contour; however further investigations of their prognostic power and relationship with left atrial remodeling are needed. According to current guidelines for AF management rhythm control is not a superior treatment strategy compared with heart rate control. The subanalysis of RACE study showed that rhythm control in female patients with AF increased significantly the risk of composite endpoints including cardiovascular mortality, heart failure, thromboembolic events, bleedings, severe side effects of antiarrhythmic drugs and the need for a pacemaker implantation. It seems that in some cases rate control approach may be preferable in female patients with recurrent AF. The current management of AF is still suboptimal and one of the ways to increase effectiveness should take into consideration the gender differences of left atrial, left ventricular and arterial interaction. More relevant randomized studies will be required to confirm this hypothesis.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial remodeling, diastolic dysfunction, central aortic pressure.

For citation: Kobalava Z.D., Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Shavarov A.A. Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):541-549. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549

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

Received / Поступила: 13.06.2017

Accepted / Принята в печать: 20.06.2017

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых распространенных устойчивых нарушений ритма сердца в клинической практике, существенно ухудшающее качество и прогноз жизни больных [1-4]. К наиболее частым причинам развития неклапанной ФП относятся артериальная гипертензия (АГ), что связано не только с ее широкой распространенностью [5], но и с характерным для нее развитием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [6,7], приводящей к аритмогенному и морфофункциональному ремоделированию левого предсердия (ЛП) [7]. Кроме того, дисфункция ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ ассоциированы с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, патогенез и подходы к лечению которой активно изучаются [8]. В настоящее время имеются основания полагать, что на формирование патогенетической цепочки «АГ – диастолическая дисфункция ЛЖ – ремоделирование ЛП – ФП/ХСН» влияют много факторов, в том числе, пол пациента. Понимание значимости каждого из этих факторов в отдельности и во взаимодействии с другими является важным условием для формирования эффективных лечебно-профилактических мероприятий. В данном обзоре представлены ключевые положения, связанные с гендерными особенностями эпидемиологии, клинко-прогностического значения, желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной ФВ ЛЖ и лечения сочетания неклапанной ФП и АГ.

Эпидемиология

Известно, что по времени развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них женщины на 5-10 лет отстают от мужчин [9]. Например, в исследовании INTERHEART [10] было установлено, что первый инфаркт миокарда развивается у женщин в среднем на 9 лет позже, а крупный анализ Arpelros и соавт. [11] показал, что первый инсульт возникает у мужчин на 4,3 года раньше, чем у женщин. Аналогичная закономерность наблюдается и среди пациентов, страдающих ФП, наиболее часто встречающейся аритмией в клинической практике, которая охватывает 1-2% населения [1]. В большинстве исследований, проведенных среди больных ФП, женщины были в среднем на 5 лет старше, чем мужчины [12-14]. Согласно опубликованным в этом году данным регистра GARFIELD-AF [15], включившим 28624 пациента, средний возраст женщин с впервые диагностированной ФП составил 72,4 года против 67,6 лет у мужчин, а количество пациентов старше 75 лет составило, соответственно, 46,9 и 30,4%.

Помимо небольшой разницы в возрасте женщины и мужчины, страдающие ФП, отличаются и некоторыми клиническими характеристиками. Анализ, прове-

денный среди участников крупного обсервационного исследования Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation с участием свыше 5 тыс. пациентов [14], показал, что более трети пациентов с ФП каждого пола имели ХСН, частота встречаемости которой значимо не отличалась между двумя группами. Однако были выявлены выраженные гендерные особенности в распространенности типов ХСН (с низкой и сохраненной ФВ). Так, частота встречаемости ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) среди женщин была в 2,5 раза выше, чем у мужчин, тогда как мужчины в 1,7 раза чаще имели сниженную ФВ ЛЖ. Помимо этого, женщины чаще имели АГ и сахарный диабет, в то время как мужчины характеризовались большей распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС). Аналогичные результаты были получены и в других, менее масштабных исследованиях [12,16]. Такой характер распределения вариантов ХСН среди больных ФП согласуется с общепопуляционным профилем [17-19], что может косвенно свидетельствовать об отсутствии значимого специфического влияния ФП на формирование типа дисфункции ЛЖ, которое в большей степени определяется гендерными особенностями распространения АГ и ИБС. В связи с этим, а также принимая во внимание тот факт, что возникновение ФП в подавляющем большинстве случаев – исход структурно-функциональной перестройки ЛП, являющейся следствием АГ, ХСН и ИБС, а также других состояний, прямо или косвенно воздействующих на миокард [20], при определении прогностического значения ФП у больных разного пола, по-видимому, следует обращать внимание не только на характер сопутствующих заболеваний, но и на отчасти связанную с ними гендерную специфику ремоделирования миокарда ЛЖ и ЛП.

Желудочково-предсердное ремоделирование: механизмы и клинко-прогностическое значение

Ремоделирование левого предсердия и его прогностическое значение

Известно, что выраженность структурно-функциональной перестройки ЛП ассоциирована с сердечно-сосудистой и общей смертностью как в общей популяции [21], так и у больных, перенесших инфаркт миокарда [22], а также имеющих ФП [23] или ХСН [24,25]. Однако гендерные особенности ремоделирования ЛП и его прогностического значения изучены недостаточно. Вторичный анализ данных исследования AFFIRM [26] показал, что при ФП увеличенный размер ЛП встречался статистически значимо чаще у женщин, чем у мужчин (69,4 против 65,3%; $p=0,032$). Кроме этого, только у женщин была установлена значимая ассоциация между размером ЛП (непрерывная переменная) и смертностью от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков [ОР] 2,28; 95% доверительный интервал [ДИ]

1,33-3,9; $p=0,003$), сохранявшаяся даже после коррекции показателя по сопутствующей антикоагулянтной терапии, массе миокарда ЛЖ, его ремоделированию и дисфункции митрального клапана. У мужчин с сердечно-сосудистой смертью значимо были связаны лишь наличие ХСН и перенесенный инфаркт миокарда. При анализе выживаемости не мужчины, а женщины с увеличенным размером ЛП имели больший риск смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с пациентами, не имеющими атриомегалии (logrank test: 6,55; $p=0,011$ и logrank test: 3,46; $p=0,063$, соответственно, для женщин и мужчин). Однако женщины при этом чаще имели АГ и ХСН и гипертрофию ЛЖ, которые не только могут оказывать самостоятельное влияние на ремоделирование ЛП, но и повышают риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, затрудняет оценку половых особенностей прогностической роли дилатации ЛП. Вместе с тем большая распространенность АГ и гипертрофии ЛЖ у женщин позволяют предполагать, что ХСН у них протекала с нарушением, преимущественно, диастолической функции миокарда ЛЖ. При этом, как отмечалось выше, у пациентов с ХСНсФВ нарушение структуры и функции ЛП ассоциировано с такими неблагоприятными исходами, как сердечно-сосудистая госпитализация и смертность [25], вероятность которых у женщин с увеличенным размером ЛП была выше, что косвенно укрепляет предположение о наличии гендерных особенностей ремоделирования сердца.

В исследовании, проведенном Yu и соавт. [27], целью которого был поиск гендерных отличий в электрофизиологическом и структурно-функциональном ремоделировании ЛП во взаимосвязи с риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc, влияние клинико-демографических характеристик было отчасти нивелировано путем подбора соответствующих по возрасту и большинству сопутствующих заболеваний (в том числе АГ и ХСН) групп женщин и мужчин, страдающих ФП. В ходе сравнения исходных характеристик было установлено, что индекс объема ЛП у женщин был статистически значимо больше, чем у мужчин (39 против 35 мл/м²; $p<0,001$), кроме этого, женщины имели большие значения отношения E/E' (12,2 против 10,3; $p<0,001$), которое является одним из основных параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, отражая давление его наполнения. При этом в группах с разным риском тромбоэмболических осложнений было показано, что если при 0 или 1 баллах по шкале CHA₂DS₂VASc статистически значимые различия отсутствовали, то при количестве баллов ≥ 2 выявленные в общей группе различия в ремоделировании ЛП становились еще более значимыми. Кроме того, среди пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений значимые отличия

проявлялись и в меньшей скорости потока в ушке ЛП у женщин, что, в некотором роде, является патофизиологическим обоснованием присвоения им дополнительного балла в шкале CHA₂DS₂VASc.

Таким образом, в обоих этих исследованиях выраженность структурного ремоделирования ЛП у женщин была значимо больше, чем у мужчин, тогда как у здоровых людей размер ЛП, в том числе, нормализованный по площади поверхности тела, больше у мужчин [28]. При этом если в исследовании AFFIRM большую распространенность атриомегалии у женщин хотя бы отчасти можно объяснить их более тяжелым общим состоянием, то во втором исследовании группы больных разного пола значимо не отличались по возрасту и сопутствующим заболеваниям. В этой связи можно предполагать, что более выраженное нарушение как структурной, так и функциональной сохранности ЛП у женщин в совокупности с характерным для них профилем ремоделирования ЛЖ могут обуславливать более неблагоприятное течение ФП в женской популяции. И здесь напрашивается вопрос о значимости вклада в более выраженную морфофункциональную перестройку ЛП у женщин присущих им свойств стенок ЛП в виде их возможной большей, чем у мужчин, восприимчивости к фиброзированию [29] и способствующему ему ремоделированию ЛЖ.

Диастолическая функция левого желудочка и ремоделирование левого предсердия

Гемодинамическая перегрузка ЛП – один из ключевых механизмов, приводящих к нарушению его сократительной функции, а впоследствии – и к изменению структуры [30]. Основным же фактором, способствующим этой перегрузке, помимо дисфункции митрального клапана, следует, по всей видимости, считать АГ, влияние которой реализуется через формирование диастолической дисфункции ЛЖ [6,7]. В исследовании Yaman и соавт. [31], в котором объемную оценку ЛП и ЛЖ проводили одновременно с помощью 3D эхокардиографии, индекс объема ЛП увеличивался пропорционально степени нарушения диастолической функции ЛЖ от 35,8 мл/м² при замедленной релаксации до 57,8 мл/м² ($p<0,001$) при рестриктивном типе нарушения трансмитрального кровотока. Кроме того, параллельно повышению давления наполнения ЛЖ снижалась резервуарная, а впоследствии – и сократительная функции ЛП. Для пациентов же с ФП, помимо связи между скоростью потока в ушке ЛП и отношением E/E' ($\beta=-0,2$; $p=0,013$), не зависящем от размера ЛП и сопутствующих заболеваний [32], установлена ассоциация более выраженного нарушения диастолической функции ЛЖ (E/E') с инсультом и транзиторной ишемической атакой (отношение шансов [ОШ] 1,638; 95% ДИ 1,05-2,554; $p=0,03$) [33]. Таким образом, диа-

столеческая дисфункция ЛЖ тесно взаимосвязана с ремоделированием ЛП, через выраженность которого, она, вероятно, оказывает неблагоприятное влияние на прогноз пациентов с ФП.

Однако гендерные особенности связи ремоделирования ЛЖ и ЛП не изучались как в общей популяции, так и среди больных с ФП, а, учитывая растущую распространенность последней и возможное более неблагоприятное значение структурно-функциональной перестройки ЛП у женщин, вопрос их взаимосвязи в зависимости от пола пациентов представляет не только научный, но и практический интерес.

Известно, что нарушение диастолической функции ЛЖ встречается гораздо чаще у женщин как в общей популяции [34], так и у больных АГ [35]. А риск ХСН, вызванной АГ, т.е. фактором, способствующим нарушению диастолической функции миокарда ЛЖ, и, как следствие, приводящим преимущественно к ХСНсФВ, – в 1,5 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами [36]. Предрасположенность к развитию диастолической дисфункции ЛЖ отчасти может быть объяснена тем, что миокард ЛЖ женщин по мере старения, а также в ответ на увеличение посленагрузки, вызванной АГ или стенозом устья аорты, более склонен к концентрическому ремоделированию и гипертрофии, чем миокард ЛЖ у мужчин [37]. При этом гендерные особенности характера структурного ремоделирования ЛЖ и выраженности нарушения его диастолической функции сохраняются и среди больных ХСНсФВ. Так, среди участников исследования PARAMOUNT [38] было показано, что наличие концентрического фенотипа ремоделирования ЛЖ было значимо ассоциировано только с женским полом (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,3-5; $p=0,006$), а значение параметра E'/E' , несмотря на сопоставимый возраст пациентов, оказалось статистически значимо больше у женщин по сравнению с мужчинами (15,8 против 12,1; $p<0,001$).

Хотя точная причина более значительного нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ у женщин на сегодняшний день остается неясной, очевидно, что в основе различий лежат гендерные особенности сердечно-сосудистого старения, в которых не последняя роль принадлежит гуморальным механизмам [39-43]. Например, в исследовании Okura и соавт. [44] было показано, что E' – параметр, характеризующий способность ЛЖ к релаксации, был выше у женщин, чем у мужчин в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет, тогда как среди пожилых пациентов более высокие значения E' имели мужчины, а перекрест приходился на возраст 45-55 лет, что позволяет связать изменения в способности миокарда ЛЖ к релаксации с эффектами женских половых гормонов.

Таким образом, большая распространенность диастолической дисфункции, предрасполагающей к раз-

витию ХСНсФВ среди женщин, может являться одной из главных причин более выраженного, чем у мужчин, структурно-функционального ремоделирования ЛП.

Центральное давление и диастолическая дисфункция левого желудочка – звенья цепи ремоделирования левого предсердия

Хотя исследования, посвященные оценке взаимосвязи параметров центрального давления в аорте (цАД) и структурно-функционального ремоделирования ЛП отсутствуют, очевидно, что одним из ключевых звеньев этой связи является изменение функциональной активности ЛЖ, в связи с чем важным представляется обсуждение гендерных ассоциаций параметров цАД и диастолической дисфункции ЛЖ.

Центральное давление в аорте, по-видимому, более точно, чем периферическое АД, отражает постнагрузку на миокард ЛЖ, являясь в этой связи важнейшим фактором, определяющим его морфофункциональное ремоделирование [45]. Причем результаты крупного мета-анализа Vlachopoulos и соавт. [46] свидетельствуют о лучшей предикторной способности параметров цАД в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с периферическим АД. При этом давление и индекс аугментации (прироста), центральное пульсовое давление, а также характер волны отражения выделяются как наиболее чувствительные параметры пульсовой волны, отражающие, независимо от уровня периферического АД, вероятность неблагоприятных исходов [47,48]. Показано [49], что у леченных пациентов с АГ изменение массы миокарда ЛЖ за период лечения значимо коррелировало с дельтой амплитуды отраженной волны и индекса прироста, но не с изменением АД и скоростью распространения пульсовой волны. В проспективном исследовании Chirinos и соавт. [50] для определения риска возникновения ХСН у пациентов, не имеющих указаний на сердечно-сосудистые заболевания, в зависимости от давления в разные периоды систолы площадь под систолической кривой «давление-время» (PTI) была разделена на три части (PTI₁, PTI₂, PTI₃), соответствующие равным временным промежуткам. Установлено, что пациенты, не страдающие АГ, однако, имеющие большие значения PTI₃/(PTI₁+PTI₂), т.е. большее давление в конце систолы, имели больший риск развития ХСН, чем пациенты с АГ, но с меньшим значением этого отношения. Стоит отметить, что значение изучаемого показателя оказалось статистически значимо больше у женщин, чем у мужчин, даже после коррекции по таким параметрам, как рост, наличие сахарного диабета, уровень артериального давления, принимаемая антигипертензивная терапия и др. [59,4% (95% ДИ 59,3-59,5%) против 58,8% (95% ДИ 58,7-58,9%); $p<0,0001$]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в ремодели-

рование ЛЖ наибольший вклад вносит нагрузка на него в период поздней систолы, увеличение которой связано с наложением в этот период прямой и ретроградной волн [51]. В свою очередь, вероятность такого феномена определяется как жесткостью сосудистого русла, так и частотой сердечных сокращений (ЧСС) [52]. При этом амплитуда и время возврата отраженной волны могут отличаться у женщин и мужчин.

Действительно, гендерные различия центрального контура пульсовой волны были обнаружены во многих исследованиях [53-55]. Отчасти большая величина и меньшее время возврата ретроградной волны у женщин объясняется их меньшим ростом, а, следовательно, и меньшим расстоянием до точек отражения, чем у мужчин [55]. Однако в большинстве из этих исследований гендерные отличия сохранялись и после корректировки по росту [53,54,56], в связи с чем большая величина индекса аугментации у женщин может быть обусловлена свойственными им особенностями артериальной жесткости и упруго-эластических свойств артерий мелкого и среднего калибра. Так, во многих работах у сопоставимых по возрасту групп женщин и мужчин жесткость артерий, для оценки которой использовались разные методы, оказывалась значимо больше у первых [57, 58]. При этом индекс аугментации, увеличиваясь с возрастом, достигает плато у женщин раньше, чем у мужчин – примерно после 60 лет [59], и затем даже может снижаться [53]. Примечательно, что возраст достижения плато индекса прироста примерно совпадает с обсуждающимся выше возрастом начала снижения способности ЛЖ к релаксации у женщин, определяя в этой связи их возможную ассоциацию.

Таким образом, кроме гендерных отличий параметров давления в аорте, причиной значительного нарушения диастолической функции у женщин может быть и характерная для них более прочная, чем у мужчин, связь центральной гемодинамики с функциональным состоянием миокарда ЛЖ [56-58,60]. Так, в работе Shim и соавт. [56] было показано, что при сопоставимых клиничко-демографических характеристиках у пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, несмотря на сходные параметры периферического артериального давления (АД), женщины имели статистически значимо большие значения центрального пульсового АД и индекса прироста, в том числе нормализованного к ЧСС, тогда как значения амплификации пульсового давления были больше у мужчин. При этом только у женщин была обнаружена связь индекса аугментации и амплификации пульсового давления с E' . Амплификация пульсового давления была, кроме того, связана с E/E' и с индексом объема ЛП. Вместе с этим у женщин период изгнания из ЛЖ был статистически значимо больше и обратно коррелировал с E' , в то время как у мужчин значимых связей между эти-

ми параметрами обнаружено не было. Из чего можно предположить, что у женщин более высокий индекс прироста был причиной большей нагрузки на ЛЖ в период его поздней систолы, приведшей к ее удлинению и нарушению процессов релаксации ЛЖ (уменьшение E'), которое, в свою очередь, явилось причиной более выраженного, чем у мужчин, повышения значения E/E' .

В аналогичном исследовании Higashi и соавт. [60] у женщин, но не у мужчин, индекс прироста и скорость распространения пульсовой волны оказались значимо ассоциированы с E/E' . При многофакторном регрессионном анализе только среди женщин большие значения индекса прироста ассоциировались с уменьшением способности ЛЖ к релаксации (снижение E').

Вместе с тем, влияют ли обозначенные гендерные особенности центрального контура пульсовой волны и желудочково-артериального взаимодействия на долгосрочный прогноз – на настоящий момент непонятно. По большей части это связано с тем, что в крупных исследованиях данный вопрос специально не изучался. Однако о вероятности связанных с полом различий в прогностической ценности параметров центральной гемодинамики свидетельствуют результаты проспективного датского исследования [61], в котором изучалось прогностическое значение индекса аугментации у 1300 мужчин и 1773 женщин в возрасте от 20 до 97 лет, не имеющих указаний на сердечно-сосудистые заболевания. В некоторой степени вопреки изложенным выше фактам оказалось, что высокий уровень индекса аугментации был связан с увеличением риска общей смертности до 1,68 (95% ДИ 1,02-2,76) и риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация и др.) до 1,60 (95% ДИ 1,07-2,39) только у мужчин. У женщин же при нейтральном влиянии на риск сердечно-сосудистых событий (1,12; 95% ДИ 0,78-1,58) наблюдался даже тренд к обратной зависимости между величиной индекса аугментации и общей смертностью (0,70; 95% ДИ 0,46-1,05). При этом сами же авторы данной работы подчеркивают, что полученные результаты не должны рассматриваться как универсальные, т.к. исследование проведено на популяции низкого сердечно-сосудистого риска и без учета возрастных особенностей изменения индекса аугментации у мужчин и женщин, но обосновывают целесообразность продолжения подобных исследований.

Кроме того, в связи с ограниченностью данных требует уточнения вопрос о возможности специфического морфофункционального и аритмогенного ремоделирования ЛП при наличии более прочной ассоциации между параметрами центрального давления в аорте и диастолической функцией ЛЖ именно у женщин. Актуальность ответа на этот вопрос в аспекте обсуждаемой проблемы определяется необходимостью

индивидуализации подходов к лечению пациентов с ФП, которое предполагает применение пульсурежающих препаратов [1], способных повышать индекс аугментации [62].

Обоснованность терапии с позиции гендерных особенностей предсердно-желудочково-артериального взаимодействия при фибрилляции предсердий

Действующие рекомендации по ведению больных с ФП уравнивают стратегии контроля ритма и частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) [1]. Вместе с тем при вторичном анализе исследования RACE [13] выяснилось, что если среди мужчин исходы при обеих стратегиях не отличались, то у женщин рандомизация в группу контроля ритма повышала риск наступления комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, развитие ХСН, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, тяжелые побочные эффекты антиаритмической терапии и необходимость в имплантации водителя ритма (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,5-6,3; $p=0,002$). Причем статистически значимые отличия были обнаружены по всем компонентам, за исключением кровотечений и необходимости в имплантации водителя ритма. По-видимому, в определенных ситуациях у женщин стратегию контроля ЧСЖ можно рассматривать даже как более предпочтительную.

Здесь важно отметить, что если у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ бета-адреноблокаторы (ББ) рассматриваются в качестве препаратов первого выбора для контроля ЧСЖ при ФП, то при сохраненной ФВ ЛЖ подобный приоритет не столь очевиден. Действительно, по данным ряда исследований и мета-анализов, несмотря на достоверное снижение АД и ЧСС, ББ уступают другим антигипертензивным препаратам в выраженности снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, мозговых инсультов у пациентов с АГ [63,64]. Одной из причин этого феномена, как полагают, является их особенность влияния на центральный контур пульсовой волны, проявляющаяся увеличением индекса аугментации, в том числе нормализованного по ЧСС [62]. Косвенным клиническим подтверждением неблагоприятного влияния ББ на цАД и последующее ремоделирование ЛП у пациентов с ФП могут быть результаты исследования LIFE [65], в котором, несмотря на одинаковое снижение АД на плечевой артерии, риск развития ФП в группе лозартана был на 33% ниже, чем в группе атенолола (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55-0,83; $p<0,001$). Помимо этого, пациенты с вновь развившейся ФП на фоне лечения лозартаном имели на 40% меньший риск наступления комбинированной точки, включившей инсульт, ин-

фаркт миокарда, сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию с сердечной недостаточностью и внезапную сердечную смерть, чем при аналогичной ситуации в группе сравнения (ОР 0,6; 95% ДИ 0,38-0,94; $p=0,03$).

Возможно, подобное различие в проаритмических и прогностических эффектах атенолола и лозартана связано с неодинаковым влиянием препаратов на ремоделирование ЛП [66], о чем, кроме того, свидетельствуют опубликованные в этом году результаты исследования Sardana и соавт. [67], в котором было показано, что у пациентов с АГ прием ББ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами ассоциировался с худшей функциональной сохранностью ЛП. Вместе с тем поперечный дизайн исследования не позволяет оценить причинно-следственный характер связи между используемым препаратом и ремоделированием ЛП. Однако с учетом приведенных выше данных, свидетельствующих об особенностях давления в аорте у женщин и его более прочной связи с ремоделированием ЛЖ, чем у мужчин, можно полагать, что и влияние ББ на структурно-функциональную перестройку ЛЖ и ЛП также имеет гендерную специфику.

Крупных проспективных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось, но результаты некоторых небольших работ [68,69] позволяют предполагать, что механизмы влияния ББ на центральную гемодинамику, действительно, могут по-разному реализовываться у женщин и мужчин. Так, в небольшом исследовании Casey и соавт. [68] было показано, что после внутривенной инфузии пропранолола индекс прироста значимо и сопоставимо увеличивался у женщин и мужчин ($\Delta 7,5 \pm 1,1$ против $\Delta 4,6 \pm 1,5\%$ соответственно; $p=0,07$), однако после нормализации параметра по ЧСС его статистически значимое увеличение отмечалось только среди женщин ($\Delta 4,1 \pm 1,1$ против $\Delta 0,6 \pm 1,2\%$, соответственно, у женщин и мужчин; $p<0,05$). Таким образом, если у мужчин изменение индекса прироста было обусловлено преимущественно пульсурежающим эффектом ББ, то у женщин оно, вероятно, в большей степени определялось ответом периферического сосудистого русла. Результаты представленного исследования иллюстрируют возможность различного ответа на введение ББ у мужчин и женщин, но экстраполировать их на обсуждаемую нами популяцию пациентов с АГ и ФП было бы неправильно, т.к. с одной стороны, эффекты однократного введения и длительного приема препаратов могут отличаться, с другой – возраст его участников (25-28 лет) был существенно ниже среднего возраста пациентов с АГ. Последнее является важным, т.к. известно, что вазоконстрикторные эффекты ББ отчасти обусловлены блокадой периферических β_2 -адренорецепторов, чувствительность которых снижается у женщин в постменопаузе [42], а значит, вклад частотно-зависимой компоненты

формирования индекса прироста у них может изменяться с возрастом. Косвенным подтверждением этому могут быть результаты исследования Hoshida и соавт. [69], проведенного среди пациентов с АГ, средний возраст которых составил 70 (35; 96) лет. Так, авторы показали, что только у женщин урежение ЧСС было значимо ассоциировано с ухудшением диастолической функции ЛЖ. Поэтому для определения гендерных особенностей влияния ББ на цАД у больных с АГ и, возможно, связанных с ними ремоделированием ЛЖ и ЛП, необходимо проведение специально спланированных исследований.

Альтернативой ББ в случае сохраненной ФВ могут быть недигидропиридиновые БКК (дилтиазем, верапамил) [1], обладающие некоторыми вазорелаксирующими свойствами и, следовательно, теоретически более благоприятным профилем влияния на параметры давления в аорте [70]. Кроме этого, в исследовании Ulimoen и соавт. [71] терапия пациентов с постоянной формой ФП, основанная на применении дилтиазема или верапамила, сопровождалась снижением NT-proBNP, тогда как применение карведилола или метопролола приводило к увеличению NT-proBNP и снижению толерантности к физической нагрузке. В то же время несколько неблагоприятное электрофизиологическое действие верапамила, проявляющееся в виде укорочения эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах предсердий, а, следовательно, способствующее возникновению и поддержанию аритмии, может негативным образом сказаться на пациентах с рецидивирующей ФП [72]. Таким образом, в отсутствие крупных проспективных исследований сложно говорить о прогностической роли более благоприятного изменения центрального контура пульсовой волны на фоне терапии БКК у пациентов с рецидивирующей ФП.

Независимо от используемого у пациента с ФП препарата, стратегия контроля ЧСЖ предполагает достижение пульсурежающего эффекта не только при постоянной, но и при рецидивирующей форме аритмии, в последнем случае – для предупреждения высокой ЧЖС во время пароксизмов. В этой связи отдельного исследования требует вопрос об оптимальной степени коррекции последней, которая, по-видимому, будет зависеть не только от сохранности систолической функции ЛЖ и формы ФП, но и от выраженности диастолической дисфункции ЛЖ, пола и возраста пациента с АГ.

Результаты некоторых крупных исследований свидетельствуют о том, что зависимость сердечно-сосудистых исходов от ЧСС, прежде всего, среди пациентов с АГ [73] и ФП [74] может иметь характер U-образной кривой. Похожая зависимость прослеживается также между ЧСС и риском развития ФП [75]. Вероятно, подобное сходство имеет общие причины. При этом среди возможных причин увеличения риска развития ФП при низкой ЧСС помимо автономной дисфункции, дисфункции сино-атриального узла обсуждаются и связанные со снижением ЧСС повышение индекса прироста и давления наполнения ЛЖ, приводящие к морфофункциональной и аритмогенной перестройке ЛП [76]. Поэтому углубление всестороннего представления о роли желудочково-артериального и предсердно-желудочкового взаимодействия, в т.ч. с учетом гендерных и возрастных особенностей представляется важным в аспекте персонификации лечения пациентов с АГ и ФП.

Заключение

На сегодняшний день накопилось достаточное количество данных, подтверждающих существование гендерных особенностей эпидемиологии, патогенеза и прогностического значения ФП. Структурно-функциональная перестройка ЛП, являющаяся главным субстратом возникновения и поддержания ФП, может быть более выражена у женщин, причиной чему, вероятно, являются свойственные им особенности нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ, ремоделирование которого находится в тесной связи с параметрами давления в аорте. Гендерные различия центрального контура пульсовой волны были обнаружены во многих исследованиях, однако прогностическое значение этих параметров, а также их связь с ремоделированием ЛП нуждаются в дополнительном изучении. Существующую терапию ФП сложно назвать оптимальной, в связи с чем одним из путей ее усовершенствования может быть учет гендерных особенностей предсердно-желудочково-артериального взаимодействия. Для подтверждения этого предположения необходимо проведение крупных хорошо организованных проспективных исследований.

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

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
- Kannel W, Wolf P, Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol*. 1998; 82(8A):2N-9N.
- Go A., Hylek E., Phillips K. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
- Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. RSC, RSSA and RACVS guidelines. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2013;4(suppl.3):1-100. (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ). *Российский Кардиологический Журнал*. 2013;4(прил.3):1-100].
- Manolis A., Rosei E., Coca A. et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52.
- Simone G. de, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens*. 2001;3(1):22-7.
- Matsuda M., Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19(12):954-9.
- Sanchis L., Gabrielli L., Andrea R. et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):62-7.
- EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S. et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24-34.
- Anand S., Islam S., Rosengren A. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29(7):932-40.
- Appelros P., Stegmayr B., TerOnt A. A review on sex differences in stroke treatment and outcome. *Acta Neurol Scand*. 2009;121(6):359-69.
- Bosch R., Pittrow D., Beltzer A. et al. Gender differences in patients with atrial fibrillation. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2013;24(3):176-83.
- Rienstra M., van Veldhuisen D., Hagens V. et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1298-306.
- Dagres N., Nieuwlaar R., Vardas P.E. et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):572-7.
- Camm A., Accetta G., Al Mahmeed W. et al. Impact of gender on event rates at 1 year in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation: contemporary perspective from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014579.
- Ball J., Carrington M., Wood K. et al. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation specific management study (SAFETY). *PLoS One*. 2013;8(5):e65795.
- Lee D., Gona P., Vasan R. et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070-77.
- Borlaug B., Redfield M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):2006-14.
- Scantlebury D., Borlaug B. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):562-8.
- Wyse D., Van Gelder I., Ellinor P. et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23.
- Gardin J., McClelland R., Kitzman D. et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;87(9):1051-7.
- Beinart R., Boyko V., Schwammenthal E. et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(2):327-34.
- Bouzas-Mosquera A., Brouillon F.J., Alvarez-Garcia N. et al. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ*. 2011;183(10):E657-64.
- Pellicori P., Zhang J., Lukaschuk E. et al. Left atrial function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure: clinical associations and prognostic value. *Eur Heart J*. 2015;36(12):733-742.
- Melenovsky V., Hwang S., Redfield M. et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303.
- Proietti M., Raparelli V., Basili S. et al. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2016;207:258-63.
- Yu H., Lee J., Kim T. et al. Advanced left atrial remodeling and appendage contractile dysfunction in women than in men among the patients with atrial fibrillation: potential mechanism of stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):e003361.
- Kou S., Caballero L., Dulgheru R. et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(6):680-90.
- Li Z., Wang Z., Yin Z. et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017 [Epub ahead of print].
- De Jong A., Van Gelder I., Vreesswijk-Baudoin I. et al. Atrial remodeling is directly related to end-diastolic left ventricular pressure in a mouse model of ventricular pressure overload. *PLoS One*. 2013;8(9):e72651.
- Yamano M., Yamano T., Iwamura Y. et al. Impact of left ventricular diastolic property on left atrial function from simultaneous left atrial and ventricular three-dimensional echocardiographic volume measurement. *Am J Cardiol*. 2017;119(10):1687-93.
- Lee J., Shim C., Wi J. et al. Left ventricular diastolic function is closely associated with mechanical function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(3):697-704.
- Kim T., Shim C., Park J. et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(2):104-9.
- Kloch-Badelek M., Kuznetsova T., Sakiewicz W. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10(1):10.
- Fujimoto N., Okada Y., Shibata S. et al. Effects of sex and hypertension subtype on haemodynamics and left ventricular diastolic function in older patients with stage 1 hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(11):2282-9.
- Levy D., Larson M., Vasan R. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
- Aurigemma G., Silver K., McLaughlin M. et al. Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):794-8.
- Gori M., Lam C., Gupta D. et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):535-42.
- Prujm M., Vollenweider P., Mooser V. et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(3):169-75.
- Gillis E., Sullivan J. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016;68(6):1322-7.
- Meyer S., van der Meer P., van Deursen V.M. et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(32):2538-47.
- Hart E., Charkoudian N., Wallin B. et al. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors. *J Physiol*. 2011;589(Pt 21):5285-97.
- Kararigas G., Dworatzek E., Petrov G. et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1160-7.
- Okura H., Takada Y., Yamabe A. et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):41-6.
- McEnery C., Cockcroft J., Roman M. et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-71.
- Chirinos J., Kips J., Jacobs D. et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2170-7.
- Chirinos J., Zambrano J., Chakko S. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980-5.
- Hashimoto J., Westerhof B., Westerhof N. et al. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2008;26(5):1017-24.
- Chirinos J., Segers P., Duprez D. et al. Late systolic central hypertension as a predictor of incident heart failure: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001335.
- Chirinos J., Segers P., Gillebert T. et al. Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans. *Hypertension*. 2012;60(1):64-70.
- Mitchell G., Lacourciere Y., Arnold J. et al. Changes in aortic stiffness and augmentation index after acute converting enzyme or vasopeptidase inhibition. *Hypertension*. 2005;46(5):1111-7.
- Mitchell G., Parise H., Benjamin E. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
- Segers P., Rietzschel E., De Buyzere M. et al. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*. 2007;49(6):1248-55.
- London G., Guerin A., Pannier B. et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995;26(3):514-9.
- Shim C., Park S., Choi D. et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1226-33.
- Russo C., Jin Z., Palmieri V. et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension*. 2012;60(2):362-8.
- Redfield M., Jacobsen S., Borlaug B. et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112(15):2254-62.
- Janner J., Godtfredsen N., Ladelund S. et al. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):180-5.
- Higashi H., Okayama H., Saito M. et al. Relationship between augmentation index and left ventricular diastolic function in healthy women and men. *Am J Hypertens*. 2013;26(11):1280-6.
- Janner J., Godtfredsen N., Ladelund S. et al. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1005-12.
- Williams B., Lacy P., Thom S. et al. for the CAFE and ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation*. 2006;113:1213-25.

63. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
64. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1482-9.
65. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):712-9.
66. Gerds E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007;49(2):311-6.
67. Sardana M., Syed A., Hashmath Z. et al. Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e005163.
68. Casey D., Curry T., Joyner M. et al. Acute β -adrenergic blockade increases aortic wave reflection in young men and women: differing mechanisms between sexes. *Hypertension*. 2012;59(1):145-50.
69. Hoshida S., Shinoda Y., Ikeoka K. et al. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Heart Fail*. 2016;3(4):270-7.
70. Orlova Y.A., Mikhailov G.V., Vitsenya M.V. Comparative effect of bisoprolol and verapamil on central and radial blood pressure in patients with arterial hypertension. *Serdtshe*. 2017;16(1):59-65. (In Russ.) [Орлова Я.А., Михайлов Г.В., Вишня М.В. Сравнительное влияние бисопролола и верапамила на центральное и периферическое АД у больных артериальной гипертензией]. *Сердце*. 2017;16(1):59-65].
71. Ulimoen S.R., Enger S., Pripp A.H. et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(8):517-24.
72. Raatikainen M. Is verapamil a double-edged sword in rate control of paroxysmal atrial fibrillation? *Hear Rhythm*. 2010;7(5):584-5.
73. Kolloch R., Legler U., 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;29:1327-34.
74. Steinberg B., Kim S., Thomas L. et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002031.
75. Böhm M., Schumacher H., Linz D. et al. Low resting heart rates are associated with new-onset atrial fibrillation in patients with vascular disease: results of the ONTARGET/TRANSCEND studies. *J Intern Med*. 2015;278(3):303-12.
76. Aladin A., Al Rifai M., Rasool S. et al. Relation of resting heart rate to incident atrial fibrillation (from the Henry Ford Hospital Exercise Testing Project). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):262-7.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN University); Professor, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Elizaveta V. Kokhan – Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Gayrat K. Kiyakbaev – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN University); Professor, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Andrey A. Shavarov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, People's Friendship University of Russia (RUDN University); Lecturer, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН; профессор факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Кохан Елизавета Васильевна – студентка, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Киякбаев Гайрат Калыевич – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН; факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Шаваров Андрей Анатольевич – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН; преподаватель факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Елена Анатольевна Смолярчук²,
Ольга Валентиновна Бондарец¹, Елена Евгеньевна Павлеева¹

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

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

Рассмотрены особенности фармакокинетики блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана, благодаря которым он имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина II и представителями других классов антигипертензивных препаратов. Особое внимание уделено длительному периоду полувыведения телмисартана, который сохраняет его действие значимым более 24 ч, что особо важно для контроля артериального давления (АД) в ранние утренние часы. Представлены данные исследований, демонстрирующих, что избыточные подъемы АД в ранние утренние часы увеличивают риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Рассмотрены результаты сравнительных исследований телмисартана с использованием суточного мониторинга АД, свидетельствующие о его преимуществах в контроле АД в течение суток.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, утренние подъемы артериального давления, приверженность к лечению, телмисартан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):550-557. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557>

Clinical Advantages of Telmisartan: Features of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effects on the Daily Blood Pressure Profile

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Elena A. Smolyarchuk², Olga V. Bondarec¹, Elena E. Paleeva¹

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

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

The features of the pharmacokinetics of the angiotensin II receptor blocker telmisartan are considered. Thanks to these features it has a number of advantages in comparison with other angiotensin II receptor blockers and antihypertensive drugs from other classes. Particular attention is paid to the long half-life of telmisartan, which retains its effect for more than 24 hours. This is especially important for controlling blood pressure (BP) in the early morning hours. Data from studies demonstrating that excessive BP rises in the early morning hours increase the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications are presented. The results of comparative studies of telmisartan using the ambulatory BP monitoring, which testify to its advantages in BP control within 24-hours, are considered.

Keywords: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, morning blood pressure surge, adherence to treatment, telmisartan.

For citation: Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A., Bondarec O.V., Paleeva E.E. Clinical Advantages of Telmisartan: Features of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effects on the Daily Blood Pressure Profile. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):550-557. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557

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

Received / Поступила: 17.08.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

Введение

Одними из основных средств, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ), являются селективные блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) 1 типа [1,2]. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан [3]. При ряде общих свойств (например, механизм действия) между ними имеются и различия, имеющие принципиальные значения для клинической практики.

Особенности фармакокинетики телмисартана

По фармакокинетическим свойствам БРА делятся на две группы – активные лекарственные вещества и пролекарства [3,4]. Например, телмисартан и валсартан являются активными лекарственными формами. Кандесартан и лозартан представляют собой пролекарства и становятся активными препаратами после ряда метаболических превращений в печени. Поскольку процесс превращения пролекарств в свои активные формы происходит в печени, у пациентов с заболеваниями гепато-билиарной системы он нарушен и, следовательно, эффективность таких лекарственных средств снижается. В то же время эффективность активных лекарственных форм у таких больных не изменена. Считается, что именно они должны быть препаратами выбора для лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями печени.

Различаются препараты и по длительности блокады рецепторов. Так, телмисартан обеспечивает селективную и самую длительную блокаду AT_1 рецепторов [3,4]. Телмисартан не обладает сродством к AT_2 рецепторам, а также к рецепторам ацетилхолина, адеинозина, катехоламинов, дофамина, гистамина, серотонина. Имея двойную бензимидазоловую структуру, телмисартан является эффективным и высоко селективным антагонистом AT_1 рецепторов к ангиотензину. Структура телмисартана определяет его высокую аффинность к рецепторам и фармакокинетические свойства [5]. Кроме того, высокая липофильность телмисартана облегчает его проникновение в ткани. Объем распределения в организме также различается для разных БРА: например, у телмисартана он значительно больше, чем у других блокаторов AT_1 -рецепторов, и составляет примерно 500 л (табл. 1). Большой объем распределения гарантирует, что телмисартан проникает в ткани, блокируя не только системную, но и местную (тканевую) ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поскольку стимуляция AT_1 рецепторов активирует ряд патологических процессов, в т.ч. клеточную гипертрофию и фиброз, блокада AT_1 в тканях способствует уменьшению поражения органов-мишеней [3,4].

Период полувыведения различается у разных представителей класса БРА [3,4]. Самый большой он у телмисартана (табл. 1). Клиническое значение данной фармакокинетической характеристики очень велико: именно период полувыведения во многом определяет длительность действия антигипертензивного средства. В клинической практике о длительности действия антигипертензивного препарата судят по отношению остаточной (то есть через 24 ч после приема последней дозы) к пиковой (максимальное действие в момент максимальной концентрации препарата в крови) активности. При приеме 1 р/д телмисартан обеспечивает клинически значимое снижение остаточного (то есть через 24 ч после приема последней дозы) систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), сравнимое со снижением артериального давления (АД) на пике действия. Так, для дозы 40 мг отношение остаточного к пиковому снижению АД составляет 66% (САД) и 100% (ДАД), а для дозы 80 мг – 92% (САД) и 100% (ДАД). Для эффективного действия в течение 24 ч необходимо, чтобы к концу 24-часового периода действия сохранялось не менее 50% пиковой активности. Длительность действия более 24 ч представляется желательной, так как многие пациенты случайно запаздывают с приемом очередной дозы, а то и вовсе забывают ее принять. Крайне важна эта «сверхдлительность» действия (более 24 ч) и для борьбы с утренними подъемами АД, что будет подробнее рассмотрено далее. Если антигипертензивный препарат не сохраняет в полной мере свою эффективность на всем протяжении периода действия, в результате в утренние часы АД может не контролироваться, даже если офисное АД нормальное [1-4].

Пути выведения из организма – еще одно отличие БРА между собой. Препараты с преимущественно печеночной элиминацией (например, телмисартан), не требуют коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью. Так, только 1% телмисартана экскретируется почками, в то время как у других представителей класса БРА через почки выводится до 50% введенной дозы [3,4].

Фармакокинетика телмисартана у пожилых (≥ 65 лет) не отличается от кинетики у более молодых пациентов; препарат не кумулирует. Из этого следует, что возрастные изменения функции печени не влияют на клиренс телмисартана. Хотя у женщин плазменная концентрация телмисартана выше, это не влияет на его антигипертензивное действие и не увеличивает риск побочных эффектов [3,4].

Следует обратить внимание, что телмисартан не метаболизируется цитохромом печени P450, ферментом, необходимым для окислительного метаболизма многих лекарств. Таким образом, он практически не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися по

Table 1. Pharmacokinetics of angiotensin II receptor blockers

Таблица 1. Фармакокинетика блокаторов рецепторов к ангиотензину II

Вещество	Эпросартан	Лозартан	Валсартан	Ирбесартан	Кандесартан	Телмисартан	Олмесартан	Азилсартан
Пролекарство (активный метаболит)	Нет	Да (14%)	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да
Блокада рецепторов	Конкурентная	Конкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная	Неконкурентная
Биодоступность, %	13	33	25	60-80	42	43	26	60
Воздействие пищи	Нет	Минимальное	До 40-50%	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Максимальная концентрация, ч	1-2	1/3-4	1-2	2	3-4	1-5	1-2	1,5-3
T _{1/2} , ч	5-9	6-9	6-7	11-15	5-10	24	13	11
Связывание с белками, %	98	98,7-99,8	95	90	99,8	99	99	99
Объем распределения, л	13	34/12	16-17	53-93	9,1	500	17,1	16
Взаимодействие с цитохромом P450	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Да
Выведение (печень/почки), %	61/37	50/43	70/30	80/20	67/33	98/2	60/40	55/42
Основная доза, мг/сут	600-800	50-100	80-160	150-300	8-16	40-80	10-40	20-80
T _{1/2} – период полувыведения								

этому механизму. Это крайне важный факт для клинической практики, поскольку по зарубежным данным среди пациентов, умерших в результате побочных действий лекарственных средств (а это 4% от всех летальных исходов!), приблизительно 30% умерли в результате их взаимодействия [3,4].

Влияние телмисартана на суточный профиль артериального давления

Особое внимание следует уделить продолжительности действия телмисартана, превышающей 24 ч [3,4]. Как известно, АД снижается во время сна и быстро повышается перед пробуждением [1,2,6]. Максимальные значения отмечаются после пробуждения и начала повседневной активности. Именно на время утреннего подъема АД и приходится максимальное число различных сосудистых осложнений. Так, между 6:00 и 12:00, по сравнению с другим временем суток, на 40% повышается относительный риск инфаркта миокарда, на 29% – риск внезапной сердечной смерти, на 49% – относительный риск инсульта [7]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели [8,9]. Фрамингемское эпидемиологическое исследование показало, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7:00 до 9:00), минимального риска – на период с 9 до 13 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в сред-

нем на 70% выше по сравнению с оставшимся периодом суток [10].

Частота развития инфаркта миокарда у лиц разного возраста и пола, с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца также имеет пик в утренние часы. Например, в исследовании ISAM наибольшее число инфарктов миокарда наблюдалось между 6 и 12 часами дня [11]. А по данным TRIMM study относительный риск инфаркта миокарда в первые 3 ч после пробуждения составляет 2,7 (95% доверительный интервал 2,3-3,1) по отношению к другим часам за сутки [12]. Авторы сообщают, что по результатам исследования, 28% инфарктов миокарда происходят в первые 3 ч после пробуждения [12]. У пациентов со стабильной стенокардией до 40% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда приходится на период с 6:00 до 12:00 и составляет 46% всего времени ишемии за сутки.

Выявлено также, что пик развития мозговых инсультов, как ишемических, включая транзиторные ишемические атаки, так и геморрагических, приходится на утро (между 6:00 и 12:00) [13]. Эти данные получены по результатам мета-анализа, включавшего 31 исследование, и охватывают в общей сложности 11816 случаев инсультов [13]. Утренние подъемы АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивают риск инсульта на 22% [14]. Kario K. и соавт. [15] при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мне-

нию авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии церебральных осложнений [15]. Японские ученые наблюдали за 519 пожилыми больными с АГ (средний возраст 72 года; длительность наблюдения в среднем 41 мес) после проведения суточного мониторирования АД (СМАД). Величину утреннего подъема АД рассчитывали как «среднее САД в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД». В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями величины утреннего подъема АД (>55 мм рт.ст.). Авторы обнаружили, что распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга по данным исходной магнитно-резонансной томографии составила 57% в группе лиц с избыточным утренним подъемом АД, и 33% – в группе без избыточного утреннего подъема АД ($p < 0,001$). Частота инсульта за период наблюдения составила 19% и 7,2%, соответственно ($p = 0,004$). При этом различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч. Выявленное ночное снижение АД (снижение ночного САД на 20% и более от дневного уровня) не ассоциировалось с риском инсульта после поправки на наличие избыточного утреннего подъема АД. По мнению авторов, избыточное снижение АД ночью менее опасно, чем его избыточный подъем в утренние часы. Среди лиц с наиболее выраженным ночным падением уровня АД 60% инсультов происходило утром, 30% – ночью. Среди всех остальных участников 46% инсультов регистрировалось в утренние часы, 7,75% – в ночные [15].

На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие инсульта, является избыточное повышение САД в утренние часы [15–17]. Такое повышение АД может создавать дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывая увеличение и повреждение атеросклеротической бляшки. Известно, что избыточная активность симпатической нервной системы может способствовать развитию сосудистого спазма. Кроме того, эти изменения сопровождаются гиперактивностью тромбоцитов, повышением вязкости крови, усилением коагуляции и снижением фибринолитических свойств крови [16, 17].

При этом даже если офисное АД нормальное, в ранние утренние часы АД часто бывает повышенным. Представляют интерес результаты двух исследований: анализ АД методом мониторирования АД в домашних условиях (исследование ACAMPA) в Испании у 290 больных с АГ, получающих антигипертензивную терапию, и исследование J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у 1027 больных с АГ, также находящихся на антигипертензивной терапии [18, 19].

Оба исследования продемонстрировали, что у 60% больных с АГ, у которых лечение представляется достаточно эффективным, в утренние часы АД остается повышенным.

Высказывается предположение, что эффективный контроль величины утреннего подъема АД с помощью антигипертензивных препаратов, вероятно, сможет улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития осложнений, прежде всего мозговых инсультов [15]. По мнению Kaplan N. [20] использование показателя величины утреннего подъема АД с целью контроля эффективности антигипертензивной терапии может позволить значительно снизить риск коронарных и цереброваскулярных осложнений.

Хотя необходимо учитывать, что этот показатель имеет и определенные ограничения, поскольку он взаимосвязан с уровнем ночного АД (обычно, чем ниже ночное АД, тем выше величина утреннего подъема), имеются этнические различия в прогностическом значении этого показателя [21], воспроизводимость данного показателя не столь высока.

Коррекция избыточного утреннего подъема АД в процессе лечения АГ будет способствовать профилактике серьезных жизненно опасных осложнений. К сожалению, следует отметить, что в утренние часы медикаментозный контроль повышенного АД у большинства пациентов осуществляется недостаточно эффективно.

Влияние антигипертензивной терапии на утренний подъем АД тщательно изучается. На сегодняшний день представляется, что предпочтительным является применение таких антигипертензивных препаратов, длительность действия которых превышает 24 ч. Поскольку важнейшим патогенетическим звеном избыточно резкого утреннего подъема АД является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22], особый интерес вызывают БРА сверхдлительного действия, например, телмисартан. В большом количестве клинических исследований телмисартана широко применялся метод СМАД – наиболее достоверный метод оценки АД [1, 2]. В настоящее время имеется большой массив данных, прежде всего, сравнительных исследований, в которых подтверждены преимущества телмисартана над рядом других антигипертензивных препаратов в контроле АД в течение всех суток, в том числе в ранние утренние часы. Имеются данные о преимуществах телмисартана над ингибиторами АПФ (в течение всех суток и в течение последних 6–8 ч) [23–27], над первыми представителями класса БРА (как в течение всех суток, так и в последние 6 ч) [28–34], дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (в течение всех суток, в последние 4 ч) [35, 36], диуретиком гидрохлоротиазидом во все анализируемые временные интервалы [37] и бета-адреноблокатором карведилолом [38].

Антигипертензивная эффективность телмисартана

Антигипертензивная эффективность телмисартана в течение суток в реальной клинической практике изучалась, в частности, в исследовании MICCAT-2 (MICARDIS Community Access Trial), в котором участвовали 1615 пациентов с АГ [33,39]. Для объективизации полученных результатов использовался метод СМАД. Исходно назначался телмисартан в дозе 40 мг, через 2 нед доза увеличивалась до 80 мг при офисном АД $\geq 140/85$ мм рт.ст., через 4 нед при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг, и через 4 последующие нед у пациентов анализировался достигнутый антигипертензивный эффект. Снижение уровня офисного САД/ДАД у 675 пациентов, ранее не лечившихся, и у 940, ранее лечившихся, составило -23/-12 и -17/-10 мм рт.ст., соответственно. По результатам СМАД среднесуточное АД уменьшилось на 16,8/11,4 мм рт.ст. у лиц с первоначальным уровнем АД в течение суток $\geq 130/85$ мм рт.ст. В целом на заключительном визите исследования MICCAT-2 у 79% пациентов был достигнут контроль АД по данным его офисного измерения и у 70% – при проведении СМАД. Контроль АД в течение суток на фоне приема телмисартана также сопровождался значимым снижением АД в ранние утренние часы, наиболее «уязвимом» времени для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: -11,5/-7,0 мм рт.ст. в целом по группе, на -17,2/-10,1 мм рт.ст. – у 95 пациентов с исходно высоким уровнем АД в утренние часы (>30 мм рт.ст.) [33,39].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях PRISMA I и II с помощью СМАД сравнивали антигипертензивную эффективность телмисартана в дозе 40-80 мг/сут и рамиприла в дозе 2,5-10 мг/сут у пациентов с АГ 1-2 степени [23,24]. Оба препарата назначали 1 р/сут утром, период наблюдения составил 14 нед. В конце периода наблюдения среднесуточное АД снизилось на 14,8/9,9 мм рт.ст. в группе телмисартана, что было значимо больше такового в группе пациентов, принимавших рамиприл (-7,9/-5,4 мм рт.ст.) [23,24]. Особое внимание исследователей было уделено динамике АД в последние 6 ч временного интервала дозирования препаратов для оценки их влияния на АД в ранние утренние часы, которые, как было рассмотрено выше, ассоциируются с повышенным риском развития острых коронарных и церебрососудистых катастроф. У пациентов, лечившихся телмисартаном, в последние 6 ч действия препарата выявлено значимо большее снижение АД в отличие от пациентов группы рамиприла (-12,7/-8,8 и -7,9/-5,4 мм рт.ст., соответственно; $p<0,05$).

В исследовании Fogari R. и соавт. [25] у 160 пожилых (61-75 лет) больных с АГ (среднее САД/ДАД на мо-

мент включения – 164/102 мм рт.ст.) сравнивали эффективность комбинаций телмисартана 80 мг или лизиноприла 20 мг с гидрохлоротиазидом 12,5 мг. Период наблюдения составил 24 нед. В группе телмисартана обнаружено значимо большее снижение САД в целом за сутки, в дневные и ночные часы, а также в ранние утренние часы. Сходные результаты отмечены и для ДАД. Процент достижения целевых уровней среднесуточного САД (<140 мм рт.ст.) также был значимо больше в группе телмисартана (79,8%) по сравнению с группой лизиноприла (73,1%; $p<0,001$).

Эффективность телмисартана в дозах 40 мг и 80 мг также сравнивали с таковой у эналаприла в дозе 20 мг [26]. Это было многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 12 нед, в котором приняли участие 440 больных с АГ 1-2 степени. Снижение АД на фоне лечения телмисартаном было значимо большим по сравнению с эналаприлом уже через 4 нед, и эти различия еще увеличились в конце периода наблюдения (через 12 нед). Имеются данные о преимуществах телмисартана в контроле АД в ранние утренние часы и над другими ингибиторами АПФ [27].

В других сравнительных клинических исследованиях также продемонстрированы антигипертензивные преимущества применения телмисартана среди представителей класса БРА по продолжительности и силе воздействия, особенно, в ранние утренние часы, и даже в случае пропуска приема препарата [28-34]. Так, например, в многоцентровом рандомизированном исследовании SMOOTH [29] проводили оценку эффективности и безопасности использования телмисартана и у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом или наличием ожирения. При комбинированном применении телмисартана в дозе 80 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг в течение 6 нед были выявлены преимущества телмисартана в контроле АД в течение суток и в ранние утренние часы при хорошей переносимости и отсутствии изменений метаболических параметров [29]. В мета-анализе Neutel J.M. и соавт. [28] пяти многоцентровых исследований методом СМАД сравнивали антигипертензивное действие телмисартана, других БРА и амлодипина. Телмисартан в дозе 80 мг значимо превосходил по антигипертензивной эффективности первых представителей класса БРА (на основании среднесуточных значений САД и ДАД).

В проспективном исследовании ATHOS у 1000 пожилых пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ оценивали суточный профиль АД после 6 нед использования телмисартана в дозе 40-80 мг с ГХТ 12,5 мг в сравнении с амлодипином в суточной дозе 5-10 мг с ГХТ 12,5 мг [36]. Снижение САД в последние 6 ч от времени приема этих препаратов было более выражено в группе телмисартана (-18,3 и -17,4 мм

рт.ст., соответственно). Кроме того, процент достижения целевых значений САД в течение суток в группе телмисартана был выше (65,9%) в сравнении с амлодипином (58,3%; $p=0,012$). Это очень важный факт для клинической практики, поскольку амлодипин также действует более 24 ч, имея самый большой период полувыведения в классе дигидропиридиновых антагонистов кальция [3]. В двойном слепом исследовании Lascourcière Y. и соавт. [36] продолжительностью 12 нед участвовали 232 пациента с АГ 1-2 степени. Они были рандомизированы на прием телмисартана 40 мг (с титрацией дозы при необходимости до 120 мг) или амлодипина 5 мг (с титрацией дозы в случае необходимости до 10 мг) или плацебо. Для контроля антигипертензивной эффективности препаратов в данном исследовании использовали СМАД. По сравнению с амлодипином в группе телмисартана зафиксировано значимо большее снижение САД в течение суток (разница между группами составила 26%) и диастолического АД в ранние утренние часы (разница между группами – 40%) [36].

Таким образом, телмисартан эффективнее контролирует АД на протяжении всех суток и в ранние утренние часы по сравнению со многими представителями всех основных классов антигипертензивных препаратов.

Длительность действия телмисартана, превышающая 24 ч, имеет очень большое значение и в случае пропуска приема/запоздывания с приемом очередной дозы антигипертензивных препаратов, что часто встречается в клинической практике. К сожалению, приверженность к лечению у больных с АГ далека от идеальной [40,41]. В узком смысле при лечении АГ под приверженностью подразумевают корректный прием назначенных препаратов (не менее 80% должного) [40,41]. Прием некорректной дозы антигипертензивных препаратов или их прием в некорректное время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой различные формы нарушения приверженности [40]. Как правило, наиболее частым вариантом плохой комплаентности является прием недостаточных доз лекарств и пропуски приема в течение 1-3 дней [40,41]. А ведь связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного к терапии абсолютно очевидна и не вызывает сомнений [40,42]. Однако, несмотря на осознание важности соблюдения режима лечения и врачами, и пациентами, проблема приверженности к терапии остается нерешенной [40]. В настоящее время приходится констатировать, что около половины назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях, в том числе и при АГ, реально не принимаются пациентами [41]. Так, для пациентов с АГ приверженность к терапии составляет не более 50-60% [44]. Отсутствие приверженности к терапии, естественно, ас-

социируется с повышением риска потери контроля АД (на 41%), с увеличением риска инфаркта миокарда (на 15%) и инсульта (на 22%) [45,46]. За счет этих осложнений стоимость ведения пациента увеличивается на 43,7% [47]. Кроме того, в случае приверженности к антигипертензивной терапии менее 50% в 1,4 раза увеличиваются смертность и частота госпитализаций по сравнению с приверженностью более 80% [48].

В 2017 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат Телмиста® (телмисартан производителя АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Препарат зарегистрирован по показаниям: АГ и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [49]. В инструкции по применению препарата отмечено, что у пациентов, страдающих АГ, телмисартан снижает САД и ДАД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений. Телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4-8 нед после регулярного приема [49].

На препарате Телмиста® было проведено исследование терапевтической эквивалентности с оригинальным телмисартаном [50]. В сравнительное рандомизированное открытое контролируемое пострегистрационное клиническое исследование были включены 69 пациентов. С целью оценки эффективности терапии в обеих группах были проанализированы доля пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 нед после начала терапии, частота гипертонических кризов через 8 и 12 нед после начала терапии, оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.). Оценка частоты гипертонических кризов проводилась по ретроспективному анализу контрольных листов обращения в службу скорой медицинской помощи. Доля пациентов, достигших целевого АД, рассчитывалась как процент пациентов, достигших целевого АД, в каждой группе. В качестве целевого уровня АД было принято считать уровень САД <140 мм рт.ст. и/или ДАД <90 мм рт.ст. Значимых различий между группами по среднему уровню САД, ДАД и частоте сердечных сокращений как на исходном уровне, так и в результате лечения не выявлено. Процент пациентов, достигших целевого АД через 8 нед после начала терапии, также значимо не различалось между группами. В 1-й группе через 12 нед терапии у 32 (94,1%) пациентов было достигнуто целевое АД, причем по уровню САД – у 33 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 32

(94,1%) пациентов. Во 2-й группе через 12 нед терапии у 34 (97,1%) пациентов было достигнуто целевое АД: причем по уровню САД целевые значения были достигнуты у 34 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 35 (100%). Все эти различия также оказались статистически не значимы [50].

Гипертонические кризы через 8 нед после начала терапии в 1-й группе имели место у 2-х пациентов, во 2-й группе – у 3-х. Через 12 нед после начала терапии в обеих группах гипертонических кризов не отмечено. Следовательно, отсутствие значимых различий по всем анализируемым в данном исследовании критериям эффективности антигипертензивного лечения позволяет говорить о сопоставимой терапевтической эффективности обоих препаратов [50].

Анкетирование показало, что лекарственная терапия изучаемым (Телмиста®; KRKA, Словения) и референтным препаратом телмисартана (Микардис; Берингер Ингельхайм, Германия) в течение 12 нед привела к значимому улучшению качества жизни пациентов с АГ. При этом статистически значимых различий между группами на всех визитах не было. Пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью терапии, не было ни в одной из групп. Приверженность терапии препаратом Телмиста® составила 99% [50]. По результатам исследования показателей АД и анкетирования качества жизни (оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в моди-

фикации ИГМА, 2000 г.), данных по переносимости препарата авторы сделали вывод о сопоставимой эффективности и безопасности лекарственных сравниваемых препаратов телмисартана [50].

Закключение

Представитель класса БРА телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими представителями класса БРА и иных основных классов АГП. Длительный период полувыведения (более 20 ч) сохраняет действие препарата значимым до 48 ч, что особо важно для контроля АД в опасные утренние часы и для ситуаций со смещением приема очередной дозы лекарственного средства. Телмиста® (телмисартан, производство KRKA, Словения) может с успехом применяться для снижения риска коронарных и цереброваскулярных событий у широкого круга пациентов с АГ, в том числе, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

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

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

References / Литература

1. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). Kardiologicheskij Vestnik. 2015;X(1):3-30. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. Кардиологический Вестник. 2015;X(1):3-30].
2. 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). Hypertens J. 2013;31:1281-357.
3. Kukes V.G., Sychev D.A., eds. Clinical Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.) [Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. Клиническая фармакология. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2015].
4. Wienen W., Haul N., van Meel J.C.A., et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Br J Pharmacol. 1993;110(1):245-52.
5. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M., Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. Int J Clin Pharmacol Res. 2005;25:41-6.
6. White W.B. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. J Hypertens. 2003;21 (Suppl 6):S9-S15.
7. Peixoto A.J., White W.B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. Kidney Int. 2007;71(9):855-60.
8. Willich S.N. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. Vasc Med. 1999;4:41-9.
9. Argentino C., Toni D., Rasura M., et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke. 1990;21:387-9.
10. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol. 1987;60:801-6.
11. Weber M.A., Fodera S.M. Circadian variations in cardiovascular disease: chronotherapeutic approaches to the management of hypertension. Rev Cardiovasc Med. 2004;5:148-55.
12. Willich S.N., Lewis M., Lowel H., et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1993;329:1684-90.
13. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. Stroke. 1998;29:992-6.
14. Kario K., Shimada K., Pickering T.G. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2003;42Suppl 1:S87-91.
15. Kario K., Pickering T. G., Umeda Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. Circulation. 2003;107:1401-6.
16. Shevchenko O. P., Prassonisi E. A., Yakhno N. N., Parfenov V.A. Arterial hypertension and cerebral stroke. Moscow: Reaffirm; 2001. (In Russ.) [Шевченко О.П., Праскуничи Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм; 2001].
17. Slergiou G.S., Vemmos K.N., Pliarchopoulou K.M., et al. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. Stroke. 2002;33:1480-6.
18. RedChn J., Roca-Cusachs A., Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Blood Press Monit. 2002;7:111-6.
19. Kario K., Eguchi K., Umeda Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Circulation. 2003;108:72e-73e.
20. Kaplan N.M. Morning surge in blood pressure. Circulation. 2003;107:1347.
21. Hoshida S., Kario K., de la Sierra A., et al. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure surge and in its determinants between Japanese and European hypertensive subjects data from the ARTEMIS Study. Hypertension. 2015;66(4):750-6.
22. Brandenberger G., Follenius M., Goichot B., et al. Twenty-four-profiles of plasma rennin activity in relation to the sleep-wake cycle. J Hypertens. 1994;12:277-83.
23. Lacourcière Y., Neutel J.M., Davidai G., Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens. 2006;19:104-12.
24. Williams B., Lacourcière 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.
25. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2006;20(3):177-85.
26. Smith D.H.G., Neutel J.M., Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. Adv Ther. 1998;15:229-40.
27. Nalbantgil I., Nalbantgil S., Ozerkan F., et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. Int J Clin Pract. 2004;58:50-4.

28. Neutel J.M., Smith D.H.G. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database. *J Clin Hypertens.* 2003;5:58-63.
29. Sharma A., Davidson J., Koval S., Lacourcière Y. Telmisartan/hydrochlorothiazide versus valsartan/hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients with type 2 diabetes: the SMOOTH study. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:28-36.
30. Neutel J.M., Littlejohn T.W., Chrystant S.G., Singh A. Telmisartan Study Group. Telmisartan/hydrochlorothiazide in comparison with losartan/hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28:555-63.
31. Mallion J.M., Siche J., Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonist telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13:657-64.
32. Ding P.Y., Chu K.M., Chiang H.T., Shu K.H. A double-blind ambulatory blood pressure monitoring study of the efficacy and tolerability of once-daily telmisartan 40 mg in comparison with losartan 50 mg in the treatment of mild-to-moderate hypertension in Taiwanese patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004;58:16-22.
33. White W.B., Lacourcière Y., Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Impact on the early morning period. *Am J Hypertens.* 2004;17:347-53.
34. Lacourcière Y., Krzesinski J.M., White W.B., et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit.* 2004;9:203-10.
35. Neldam S., Edwards C. Telmisartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine plus hydrochlorothiazide in older patients with systolic hypertension: Results from a large ABPM study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;16:151-60.
36. Lacourcière Y., Lenis J., Orchard R., et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998;3:295-302.
37. Galzerano D., Tammaro P., Ciervo A., et al. Freehand three-dimensional echocardiographic assessment of efficacy of telmisartan on left ventricular mass in hypertensive patients: a multicentre study. *J Hum Hypertens.* 2004;18:53-9.
38. Galzerano D., Tammaro P., Viscovo L., et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2005;18:1563-9.
39. White W.B., Giles T., Bakris G.L., et al. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring the primary care setting. *Am Heart J.* 2006;151(1):176-84.
40. Konradi A.O., Polunichev E.V. Inadequate adherence to treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2004;10(3):137-43. (In Russ.) [Конради А.О., Полуничев Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная Гипертензия.* 2004;10(3):137-43].
41. Corrao G., Rea F., Ghirardi A., et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension.* 2015;66(4):742-9.
42. Arshad A.R. Frequency of Poor Adherence to Antihypertensive Treatment and an Analysis of Clinicodemographic Correlates. *J Coll Physicians Surg.* 2015;25(12):911-3.
43. Kim S., Shin D.W., Yun J.M., et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension.* 2016;67(3):506-12.
44. Oshchepkova E.V., Isaeva L.G. Low adherence of hypertension patients to treatment: approaches to its improvement. *Atmosfera. Kardiologiya.* 2003;3:33-6. (In Russ.) [Ощепкова Е. В., Исаева Л. Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертензией к лечению: подходы к ее улучшению. *Атмосфера. Кардиология.* 2003; 3:33-6].
45. Hohlov A.L., Lisenkov L.A., Rakov A.A. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2003;4:59-66. (In Russ.) [Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная Клиническая Практика.* 2003;4:59-66].
46. Tsiantou V., Pantzou P., Pavi E., et al. Factors affecting adherence to antihypertensive medication in Greece: results from a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:335-43.
47. Dragomir A., Côté R., Roy L., et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care.* 2010;48(5):418-25.
48. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333:15.
49. Instructions for use of the medicinal product for medical use Telmisartan. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Checked by 08/24/2017. (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Телмисартан. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Проверено 24.08.2017].
50. Maksimov M.L., Dralova O.V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical use. *Sistemnye Gipertenzii.* 2017;14(1):51-7. (In Russ.) [Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. *Системные Гипертензии.* 2017;14(1):51-7].

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Elena A. Smolyarchuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Olga V. Bondarec – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena E. Paleeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Смолярчук Елена Анатольевна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Бондарец Ольга Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Павлеева Елена Евгеньевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Продленная двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда: о чем говорят результаты исследования PEGASUS-TIMI 54

Игорь Семенович Явелов*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Представлены предпосылки к продленному использованию двойной антитромбоцитарной терапии после инфаркта миокарда. Рассматриваются результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PEGASUS-TIMI 54 по оценке эффективности и безопасности длительного применения сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов тикагрелора у больных с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза, перенесших инфаркт миокарда 1-3 года назад. Анализируется вклад, который внесли результаты этого клинического исследования в современные представления об оптимальном использовании антиагрегантов у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор.

Для цитирования: Явелов И.С. Продленная двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда: о чем говорят результаты исследования PEGASUS-TIMI 54. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):558-564. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-558-564>

Prolonged Dual Antiplatelet Therapy after Myocardial Infarction: what the Results of the PEGASUS-TIMI 54 Trial Show

Igor S. Yavelov*

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

Prerequisites for the prolonged dual antiplatelet therapy after myocardial infarction are presented. The results of a large randomized placebo-controlled PEGASUS-TIMI 54 trial on the evaluation of efficacy and safety of prolonged use of a combination of acetylsalicylic acid and blocker P2Y₁₂ platelet receptor, ticagrelor, in patients with high risk of thrombotic complications of atherosclerosis with a history of myocardial infarction 1-3 years ago are considered. The contribution of the results of this clinical trial in the modern understanding of the optimal use of antiplatelet agents in patients after myocardial infarction is analyzed.

Keywords: myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, ticagrelor.

For citation: Yavelov I.S. Prolonged Dual Antiplatelet Therapy after Myocardial Infarction: what the Results of the PEGASUS-TIMI 54 Trial Show. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):558-564. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-558-564

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

Введение

В настоящее время очевидно, что у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), риск повторного возникновения сосудистых осложнений длительное время остается повышенным. Так, в национальном регистре Швеции HELICON, включавшем сведения о 97254 больных, выписанных после перенесенного ИМ, сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в ближайший год оставила 18,3% [1,2]. По данным анализа электронных баз данных в Швеции (n=76687), США (n=53909), Великобритании (n=7238) и Франции (n=1757) среди переживших первый год без повторного ИМ скорректированная сумма случаев смерти, ИМ или инсульта, продолжала расти в последующие 3 года, и за этот срок

составила 16,7-21,3% [2]. Соответственно, за 3 года их совокупная частота оказывается весьма существенной, хотя среди перенесших ИМ после первого года накопление неблагоприятных событий происходит уже не так быстро. Согласно данным Британской и Бельгийской частей регистра GRACE в ближайшие 5 лет умирает каждый пятый больной, перенесший ИМ, причем в большинстве случаев смерть наступает после выписки из стационара [3]. За этот срок нет особых различий по смертности между больными, перенесшими ИМ с подъемами и без подъемов сегмента ST на ЭКГ (19 и 22%, соответственно). Смертность после ИМ неуклонно растет и в случаях, когда была выполнена реваскуляризация миокарда [4].

Received / Поступила: 10.08.2017

Accepted / Принята в печать: 14.08.2017

Тромботические осложнения после острого коронарного синдрома

Причину возобновления ишемии миокарда после острого коронарного синдрома (ОКС) изучали в проспективном исследовании PROSPECT, включавшем 697 больных, которым было успешно проведено коронарное стентирование [5]. Сумма случаев смерти от сердечных причин, остановки сердца, инфаркта миокарда или госпитализации из-за нестабильной стенокардии за 3 года ставила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после ОКС. При этом оказалось, что только половина случаев повторного утяжеления ишемической болезни сердца обусловлено стенозами, ответственными за первоначальное возникновение ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было сопряжено с поражением других сегментов коронарного русла. Похожий результат получен при анализе электронной базы данных Швеции SWEDEHEART с 2006 по 2014 гг., в которой найдено 41006 больных с первичным ИМ и идентифицированным при коронарной ангиографии инфаркт-связанным поражением коронарной артерии. Среди 2361 больных с повторным ИМ и выявленным «причинным» поражением коронарной артерии только у 587 он соответствовал первоначальному, в то время как в большинстве – 1774 случаях – это был другой участок коронарного русла [6]. Очевидно, эти находки свидетельствуют, что усилия по вторичной профилактике ОКС должны быть направлены не только на профилактику тромбоза в области стеноза, ставшего причиной нестабильности (а также установленного туда стента), но и на предотвращение тромботических осложнений в других участках коронарного русла. С этой точки зрения ОКС можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений атеросклероза как системного заболевания, а длительное усиленное антитромботическое лечение – как попытку предотвратить клинически выраженное тромбообразование при разрыве ранимых атеросклеротических бляшек в различных участках коронарных артерий.

Длительное сохранение риска тромботических осложнений атеросклероза (атеротромбоза) после перенесенного ОКС позволяет рассчитывать на пользу от продленного усиленного антитромботического лечения. Для больных, не имеющих показаний к длительному применению высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, на сегодняшний день речь идет о применении двойной антитромбоцитарной терапии – сочетания ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов. Накопленные факты свидетельствуют, что у определенных категорий больных с ишемической болезнью сердца продолжение двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года приводит к дополнительному снижению риска неблагоприятных

исходов, связанных с возобновлением ишемии миокарда (прежде всего, ИМ). С другой стороны, при этом увеличивается частота серьезных геморрагических осложнений, способных уменьшить, нивелировать и даже перевесить ожидаемую пользу усиленного антитромботического лечения [7-10]. Из-за необходимости обеспечить приемлемое соотношение пользы и риска, наиболее подходящим кандидатом для продленного усиленного антитромботического лечения представляется больной с достаточно высоким риском неблагоприятных последствий прогрессирования коронарного атеросклероза (атеротромбоза), у которого нет большой опасности спровоцировать клинически значимое кровотечение [7]. Среди известных факторов, сопряженных с неблагоприятным отдаленным прогнозом после ИМ – повторный ИМ [11]. При этом, хотя частота повторных ИМ наиболее высока в первый год после первичного, до 40% повторных ИМ может возникать в последующие 2-5 лет [12,13]. Частота неблагоприятных исходов также выше у больных пожилого возраста, при наличии сахарного диабета, хронической болезни почек, обструктивном коронарном атеросклерозе, многососудистом атеросклерозе [2,13-15]. Поскольку темп накопления неблагоприятных исходов через 1 год после ИМ снижается, не исключено, что при продленном лечении можно без потери эффективности немного уменьшить интенсивность антитромботического лечения, получив при этом выигрыш в безопасности. Обе эти гипотезы проверялись в проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании PEGASUS-TIMI 54, которое на сегодняшний день является наиболее крупным клиническим испытанием продленной двойной антитромбоцитарной после ИМ [16].

Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54

В международное многоцентровое (1161 лечебное учреждение в 31 стране) проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование PEGASUS-TIMI 54 было включено 21161 больных в возрасте как минимум 50 лет, перенесших спонтанный (ничем явным не спровоцированный) ИМ 1-3 года назад, и в дополнение к этому имевших как минимум один из следующих прогностически неблагоприятных факторов: возраст как минимум 65 лет; сахарный диабет, требующий лечения; не первый спонтанный ИМ в анамнезе; многососудистый коронарный атеросклероз; клиренс креатинина ниже 60 мл/мин [16]. Под многососудистым коронарным атеросклерозом понимали наличие стенозов как минимум 50% в двух крупных коронарных артериях, включая основной сосуд, его крупную ветвь или обходной шунт в случаях, когда ранее была выполнена операция коронарного шунтирования.

Не подходили больные, нуждающиеся в длительном использовании антикоагулянтов, с геморрагическим диатезом, ишемическим инсультом или внутримозжечковым кровоизлиянием в анамнезе, опухолью центральной нервной системы, патологией внутримозжечковых сосудов, с желудочно-кишечным кровоизлиянием в ближайшие 6 мес или крупным хирургическим вмешательством в предшествующие 30 дней, тяжелым заболеванием печени (асцит, коагулопатия), а также тяжелой почечной недостаточностью, требующей гемодиализа. Кроме того, как и в предшествующие клинические исследования тикагрелора, не включались больные с высоким риском возникновения брадикардии (известный синдром слабости синусового узла, антивентрикулярная блокада 2-3 степени без функционирующего искусственного водителя ритма).

Таким образом, очевидно, что речь идет о больных с ИМ 1 типа (связанным с нестабильностью атеросклеротической бляшки в коронарной артерии), имеющих высокий (и длительно сохраняющийся) риск последующих осложнений, связанных с прогрессированием атеротромбоза, без наиболее очевидных признаков, указывающих на опасность серьезных кровотечений.

Больные были рандомизированы к приему плацебо, либо к одной из двух доз тикагрелора – «обычной» (изученной в исследовании PLATO и рекомендованной для применения в течение 1 года после ОКС) 90 мг 2 р/сут и уменьшенной (60 мг 2 р/сут). Во всех случаях следовало продолжить прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-150 мг 1 р/сут.

Включение и исследование осуществлялось с октября 2010 г. по май 2013 г. Медиана времени после исходного ИМ составила 1,7 лет. Исходный ИМ протекал со стойкими подъемами сегмента ST в 53,6% случаев. В целом чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 83,0% больных, многососудистый коронарный атеросклероз отмечен у 59,4%, сахарный диабет у 32,0%, два и более ИМ в анамнезе имели 16,5%.

До включения в исследование 99,9% больных получало ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг 1 р/сут. Прием блокатора рецептора P2Y₁₂ успели прекратить 62% больных. В период набора больных тикагрелор еще не был доступен для широкого применения во многих странах, соответственно, в период предшествующей двойной антитромбоцитарной терапии в течение первого года после ИМ сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом получали 94% больных, с прасугрелом – 5%, с тикагрелором – менее 1% и с тиклопидином – менее 1% [17]. В ходе исследования 93% больных получали статины, 82% – бета-адреноблокаторы, 80% – ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина. Иначе говоря,

речь идет об изучении продленной двойной антитромбоцитарной терапии у больных, получавших современное лечение, направленное на профилактику осложнений ИМ и атеросклероза.

Медиана длительности наблюдения составила 33 мес. Данные об исходах, входящих в состав комбинированной конечной точки, оказались доступны у 99,2% включенных в это клиническое испытание.

Основные результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 представлены в табл. 1. Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, была сумма случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта, которая оценивалась за 3-х летний период наблюдения. Риск совокупности этих событий в равной степени уменьшился в группах тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут и тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. Аналогичная тенденция отмечалась для каждого из компонентов первичной конечной точки, причем уменьшение риска ИМ в обеих группах достигало статистической значимости. Снижение риска инсульта оказалось значимым только в группе тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут [18]. Таким образом, общий результат этого клинического испытания был положительным, и одностороннее изменение каждого из компонентов комбинированной конечной точки свидетельствует в пользу его надежности.

Первичной конечной точкой, характеризующей безопасность, была частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI. За 3-х летний период наблюдения отмечено достоверное увеличение риска этих событий, более выраженное в группе тикагрелора 90 мг 2 р/сут. При этом частота геморрагических инсультов, внутримозжечковых и смертельных кровотечений в группах тикагрелора существенно не отличалась от плацебо.

Статистически значимых различий по сердечно-сосудистой и общей смертности между группами тикагрелора и плацебо не было. Не было значимых различий и по частоте смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами.

Таким образом, можно полагать, что увеличение частоты крупных кровотечений не устранило положительного влияния продленной двойной антитромбоцитарной терапии на частоту ишемических (тромботических) неблагоприятных исходов, но, очевидно, нивелировало ожидаемое положительное влияние данного подхода на смертность. С другой стороны, оценка сердечно-сосудистой и общей смертности не являлась основной целью данного исследования, и для определенного суждения об этом аспекте воздействия вмешательства требуется изучение существенно большего числа больных.

В целом соотношение пользы и риска при продленном использовании тикагрелора оказалось очень близким. Суммарный клинический эффект – относи-

Table 1. Main results of the PEGASUS-TIMI 54 trial: outcomes for 3 years [adapted from 9]

Таблица 1. Основные результаты исследования PEGASUS-TIMI 54: исходы за 3 года [адаптировано из 9]

Параметр	Плацебо	Тикагрелор, 60 мг 2 р/сут	Тикагрелор, 90 мг 2 р/сут	ОР: тикагрелор, 60 мг 2 р/сут против плацебо	p	ОР: тикагрелор, 90 мг 2 р/сут против плацебо	p
Критерии эффективности							
Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт, %	9,04	7,77	7,85	0,84	0,004	0,85	0,008
Сердечнососудистая смерть, %	3,39	2,86	2,94	0,83	0,07	0,87	0,15
Инфаркт миокарда, %	5,25	4,53	4,40	0,84	0,03	0,81	0,01
Инсульт, %	1,94	1,47	1,61	0,75	0,03	0,82	0,14
Критерии безопасности							
Крупные кровотечения по TIMI, %	1,06	2,30	2,60	2,32	<0,001	2,69	<0,001
Геморрагический инсульт, %	0,19	0,19	0,07	0,97	0,94	0,51	0,26
Внутричерепные кровотечения, %	0,47	0,61	0,56	1,33	0,31	1,44	0,19
Смертельные кровотечения, %	0,26	0,25	0,11	1,0	1,0	0,58	0,27
Кровотечения, требующие трансфузии, %	0,72	2,09	2,43	3,08	<0,001	3,75	<0,001
Кровотечения, приведшие к отмене препарата, %	1,50	6,15	7,81	4,40	<0,001	5,79	<0,001
Общая смертность, %	5,16	4,69	5,15	0,89	0,14	1,0	0,99
Побочные эффекты							
Одышка, %	6,38	15,84	18,93	2,81	<0,001	3,55	<0,001
Одышка, ставшая причиной отмены препарата, %	0,79	4,55	6,50	6,06	<0,001	8,89	<0,001
Одышка как серьезное побочное проявление, %	0,15	0,45	0,41	2,70	0,01	2,68	0,01
Почечные события, %	2,89	3,43	3,30	1,17	0,15	1,17	0,15
Брадиаритмия, %	1,98	2,32	2,04	1,24	0,10	1,15	0,31
Подагра, %	1,51	1,97	2,28	1,48	0,01	1,77	<0,001
ИМ – инфаркт миокарда, ОР – относительный риск							

тельный риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или крупного кровотечения по критериям TIMI составлял 0,95 ($p=0,34$) для тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут и 1,0 ($p=0,96$) для тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. При учете совокупности событий, последствия которых необратимы – сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, внутричерепное или смертельное кровотечение – относительный риск составлял 0,86 ($p=0,016$) и 0,88 ($p=0,037$), соответственно. По результатам анализа «по намерению лечить» на каждые 10000 больных за 1 год ожидается предотвращение 42 неблагоприятных исходов, входящих в состав комбинированной конечной точки, характеризующей эффективность, при применении тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут, и 42 неблагоприятных исхода – при применении тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. Ожидаемое число крупных кровотечений по критериям TIMI составит 31 и 41, соответственно. Таким образом, по совокупным данным преобладание пользы над риском серьезных кровотечений ожидается только от длительного применения тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут.

Помимо кровотечений наиболее частым осложнением продленного использования тикагрелора была одышка. Она отмечалась немного чаще, чем в ранее законченном исследовании PLATO [19]. Возможное объяснение – в отличие от исследования PLATO в PEGASUS-TIMI 54 тикагрелор впервые назначали стабильным больным, у которых любое изменение самочувствия привлекает повышенное внимание. Большинство эпизодов одышки были легкими (58,1%) или средней тяжести (36,9%), и чаще всего был отмечен только один эпизод. Отменяли препарат из-за одышки в 4,55% случаев для группы тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут и в 6,5% случаев для группы тикагрелора в дозе 90 мг 2 р/сут. Различий по частоте осложнений со стороны почек, сообщениях о брадиаритмиях не было. При использовании тикагрелора значимо чаще сообщали о подагре. Эти побочные явления в основном были расценены как легкие и средней тяжести, и в абсолютном выражении число подобных случаев было небольшим (превышение меньше, чем на 1% по сравнению с плацебо).

Существенных различий в эффективности и безопасности продленного использования тикагрелора в различных подгруппах больных не было выявлено. Это справедливо для мужчин и женщин, больных моложе 75 лет и более старшего возраста, при исходном ИМ с подъемами и без подъемов сегмента ST, при наличии сахарного диабета и без него, при наличии минимум двух ИМ в анамнезе или единственном ИМ, при наличии многососудистого коронарного атеросклероза и без него, при сниженном клиренсе креатинина и относительно сохранной функции почек, наличии периферического атеросклероза и без него [10-23].

В целом в абсолютном выражении (число предотвращенных неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченных) при более высоком исходном риске продленная двойная антитромбоцитарная терапия приносила наиболее существенную пользу, однако анализ подгрупп не позволяет с уверенностью судить, у каких категорий больных, включенных в исследование PEGASUS-TIMI 54, продленное использование тикагрелора наиболее эффективно и безопасно (и, соответственно, наиболее оправдано). Предпринятая с этой целью попытка сопоставления в различных подгруппах числа больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода или возникновения одного крупного кровотечения, не выглядит убедительной [24].

В итоге для широкого применения Американским управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) была одобрена только доза тикагрелора 60 мг 2 р/сут. В Российской Федерации аналогичное одобрение было получено 12 августа 2016 г. с формулировкой: «сочетание с ацетилсалициловой кислотой для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ИМ в анамнезе (перенесенным 1 год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения». Очевидно, что это показание точно соответствует итогам исследования PEGASUS-TIMI 54.

По условиям включения в исследовании PEGASUS-TIMI 54 после ИМ до начала изучения могло пройти от 1 до 3 лет. К этому времени 62% больных уже прекратили использовать два антиагреганта, перейдя на монотерапию ацетилсалициловой кислотой. Позже в рамках данного клинического испытания после некоторого перерыва эти пациенты возобновили двойную антитромбоцитарную терапию. Ретроспективно было проанализировано, как на результатах сопоставления тикагрелора и плацебо сказалась длительность перерыва в приеме двух антиагрегантов [17]. По итогам этого анализа оказалось, что преимущество продленного использования тикагрелора по влиянию на сумму случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта от-

мечается только в случае, когда между отменой блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов и включением в исследование PEGASUS-TIMI 54 прошло не более 30 дней. При более длительных задержках между прекращением и возобновлением двойной антитромбоцитарной терапии продленное использование тикагрелора пользы не приносило. При этом те из пациентов, кто без повторных ишемических событий пережил переход на монотерапию ацетилсалициловой кислотой на протяжении более 1 мес и особенно более 1 года, характеризовались более благоприятным отдаленным прогнозом заболевания. Судя по всему, подобные больные уже не получают заметной пользы от возобновления усиленного антитромботического лечения. Вероятно, это пациенты, исходно имеющие более низкий риск атеротромботических осложнений. С другой стороны, в случаях, когда перерыв между прекращением и возобновлением двойной антитромбоцитарной терапии не превышал 30 дней, частота неблагоприятных исходов оказалась наиболее высокой в ближайшие 3 мес, что может указывать на нецелесообразность даже сравнительно небольшого перерыва в использовании усиленного антитромботического лечения, чреватого реактивацией заболевания. Все это указывает на целесообразность непрерывного применения сочетания ацетилсалициловой кислоты с блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов в тех случаях, когда принято решение продлить двойную антитромбоцитарную терапию за пределы 1 года. Указанные особенности не могли не сказаться на общем результате исследования PEGASUS-TIMI 54. Соответственно, представляется, что, если бы критериями включения было предусмотрено непрерывное применение сочетания ацетилсалициловой кислоты с блокатором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, польза продленного применения тикагрелора могла бы быть более существенной.

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 99% больных тикагрелор в составе двойной антитромбоцитарной терапии был назначен впервые [15]. Не исключено, что продление использования тикагрелора у уже получавших его на протяжении года (приоритетный подход при ИМ без подъемов сегмента ST, один из предпочтительных подходов – после первичного чрескоронарного вмешательства), даст меньшую частоту осложнений (одышки и, возможно, кровотечения). В пользу этого предположения говорят результаты ретроспективного анализа переносимости тикагрелора в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [25]. Так, основными причинами прекращения приема тикагрелора были кровотечения и одышка, при этом в более чем 80% случаев кровотечения не были крупными, и у 86% больных одышка была легкая или умеренная. При этом максимальная частота отмены тикагрелора отмечена в первый год после начала лечения, и в последующем су-

щественно снижалась – для тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут относительный риск отмены составил 1,56 (при 95% границах доверительного интервала 1,46-1,73) в первый год приема препарата и 1,18 (при 95% границах доверительного интервала 1,06-1,32) в последующие 2 года.

Эти данные позволяют надеяться, что у сопоставимого контингента больных в повседневной врачебной практике, когда после принятия решения о продлении двойной антитромбоцитарной терапии за пределы 1 года, она продолжается без перерыва, и во многих случаях будет продолжен прием тикагрелора, начатый в ранние сроки ИМ, соотношение пользы и риска продленного использования тикагрелора после ИМ может оказаться более благоприятным, чем в исследовании PEGASUS-TIMI 54.

Практическое значение исследования PEGASUS-TIMI 54

Исследование PEGASUS-TIMI 54 дало информацию о соотношении пользы и риска продления двойной антитромбоцитарной терапии за пределы 1 года у больных с высоким риском атеротромботических осложнений, перенесших ИМ, и установило целесообразность уменьшения дозы тикагрелора до 60 мг 2 р/сут через 1 год после начала заболевания. Кроме того, появилась новая информация о возможном контингенте больных, для которых длительное усиленное антитромботическое лечение представляется оправданным.

В действующих клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества [26] не исключена возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года после ОКС с использованием сочетания ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов после тщательной оценки риска ишемических осложнений и кровотечений у конкретного больного [класс IIb, степень доказанности А]. Эксперты американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца [27] предлагают рассматривать подобный подход у больных, не имеющих высокого риска кровотечений (без кровотечений на фоне предшествующей двойной антитромбоцитарной терапии, коагулопатии, не нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов) [класс IIb, степень доказанности А]. Таким образом, речь идет не об обязательном («рутинном») подходе, а об избирательном, индивидуализированном решении для каждого конкретного больного. До появления новых фактов для отбора таких больных через 1 год после перенесенного ИМ разумно ориентироваться на критерии включения и невключения в исследование PEGASUS-TIMI 54.

Оптимальная продолжительность двойной анти-

тромбоцитарной терапии после ОКС у больных с высоким риском атеротромботических осложнений остается неясной. В исследовании PEGASUS-TIMI 54 медиана длительности изучения составляла около 3 лет, и у 29% больных после ИМ прошло не менее 5 лет. При ретроспективном анализе оказалось, что больные получают одинаковую пользу как в первый год после начала исследования, так и в последующие 2 года (достоверное снижение риска суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта на 16 и 15%, соответственно) [28]. При этом кривые накопления неблагоприятных исходов постоянно расходятся в пользу продленного применения тикагрелора, что не исключает дальнейшего нарастание эффекта при более длительном применении препарата. Однако на сегодня не ясно, каким окажется соотношение пользы и риска очень длительного усиленного антитромботического лечения (в частности, более 4-5 лет после ИМ). С одной стороны, в эти отдаленные сроки не исключено дальнейшее уменьшение темпа накопления (и совокупной частоты) неблагоприятных исходов (с уменьшением пользы от продленного усиленного анти-

Закключение

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 продемонстрирована польза продления двойной антитромбоцитарной терапии при добавлении к ацетилсалициловой кислоте тикагрелора вплоть до 4-5 лет после ИМ у больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Также установлена целесообразность уменьшения дозы тикагрелора с 90 до 60 мг 2 р/сут через 1 год после начала заболевания для повышения безопасности лечения. Возможность длительной двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома закреплена в существующих клинических рекомендациях. Однако портрет больного, для которого соотношение пользы и риска подобного подхода наиболее благоприятно, а также оптимальная продолжительность усиленного антитромботического лечения после ОКС нуждаются в дальнейшем уточнении.

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

Disclosures. Help in publication of the article was provided by AstraZeneca, but it did not affect his own opinion of the author.

References / Литература

1. Jernberg T., Hjelm H., Hasvold P., et al. Continued high CVD risk in myocardial infarction survivors: comparison of risk first and second year after MI - results from a Swedish nationwide study. *Eur Heart J.* 2014;35(suppl. 1):363.
2. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36:1163-70.
3. Fox K.A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010;31:2755-64.
4. Cambou J.P., Simon T., Mulak G., et al. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007;100:524-34.
5. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-35.
6. Varenhorst C., Johansson S., Hasvold P., et al. Culprit and Non-Culprit Recurrent Ischemic Events in Post-Myocardial Infarction Patients: Data From SWEDEHEART. *Circulation.* 2016;134:A13206.
7. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction. *JACC.* 2016;67:2492-502.
8. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155-66.
9. Yeh R.W., Kereiakes D.J., Steg P.G., et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *JACC.* 2015;65:2211-21.
10. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016;37:390-9.
11. Nakatani D., Sakata Y., Suna S., et al.; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2013;77:439-46.
12. Figueras J., Misorici M., Lidón R.M., et al. Coincidental annual distribution of first and second acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:1416-20.
13. Nauta S.T., Deckers J.W., Akkerhuis K.M., et al. Short- and Long-Term Mortality After Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. Changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care.* 2012;35:2043-7.
14. Romain A., Elbaz M., Simon T., et al. Prevalence, clinical profile and 3-year survival of acute myocardial infarction patients with and without obstructive coronary lesions: The FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol.* 2014;172:e247-e249.
15. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304:1350-7.
16. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800.
17. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg P.G., et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y₁₂ inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37:1133-42.
18. Bonaca M.P., Goto S., Bhatt D.L., et al. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation.* 2016;134:861-71.
19. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
20. Bhatt D.L., Bonaca M.P., Bansal S., et al. Reduction in Ischemic Events with Ticagrelor in Diabetic Patients: From the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JACC.* 2016;67:2732-40.
21. Magnani G., Storey R.F., Steg P.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;37:400-8.
22. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *JACC.* 2016;67:2719-28.
23. Bansal S., Bonaca M., Cornel J.H., et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in patients with prior MI and multivessel coronary disease: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JACC.* 2016;67:A2146.
24. Capodanno D., Capranzano P., Buccheri S., Tamburino C. Risk stratification for secondary prevention with ticagrelor and aspirin: A closer look to patient subsets from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Int J Cardiol.* 2015;201:276-8.
25. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Oude Ophuis T., et al. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 Trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1:425-32.
26. 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: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
27. Correction to: 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):e192-4.
28. Bonaca M.P., Storey R.F., Theroux P., et al. Consistent Benefit of Ticagrelor Both Early and Late in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *Circulation.* 2015;132:A19642.

About the Author:

Igor S. Yavelov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторе

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., в.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

К 80-летию юбилею В.С. Моисеева

9 сентября исполняется 80 лет отечественному терапевту, яркому представителю Тареевской школы, академику РАН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Валентину Сергеевичу Моисееву.

Валентин Сергеевич Моисеев родился 9 сентября 1937 г. в семье врачей. Его отец, Сергей Глебович – профессор, терапевт, долгое время являлся главным врачом клиники НИИ скорой медицинской помощи им Н.В. Склифосовского, был главным терапевтом г. Москвы, председателем Московского кардиологического общества. Мать, Нина Ванифатьевна, всю жизнь проработала врачом скорой медицинской помощи. Врачебную династию продолжает сын Валентина Сергеевича, Сергей Валентинович – профессор кафедры терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М. Сеченова и кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ.

Воспитанный в медицинской среде, Валентин Сергеевич довольно рано определился с выбором профессии, и с 1954 г. обучался в 1 Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова, проявляя значительный интерес к будущей специальности, в течение нескольких лет он был председателем студенческого научного общества института.

После окончания института с отличием Валентин Сергеевич продолжил образование в клинической ординатуре и аспирантуре в клинике Е.М. Тареева. Влияние Евгения Михайловича, выдающегося терапевта и клинициста, определило дальнейшую профессиональную жизнь Валентина Сергеевича, здесь были заложены основы его блестящей деятельности в качестве клинициста, ученого и педагога.



Традиции Тареевской клиники В.С. Моисеев передал, в свою очередь, плеяде своих учеников.

Совмещая клиническую работу с большой научной деятельностью, преимущественно в области кардиологии, Валентин Сергеевич в 1965 г. защитил кандидатскую, а в 1979 г. – докторскую диссертацию. Обе диссертации внесли заметный вклад в формирование современных представлений о некоронарогенных поражениях миокарда в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани.

Будучи уже широко известным в медицинских кругах как авторитетный ученый и опытный интернист, в 1976 г. В.С. Моисеев был приглашен на работу заведующим терапевтическим отделением ЦКБ 4-го Главного управления при МЗ СССР. Незаурядные организаторские способности, знание новейших достижений в области медицины позволили ему под руководством Евгения Ивановича Чазова поднять практику работы отделения на уровень, соответствующий мировым стандартам.

В 1983 г. Валентин Сергеевич возглавил кафедру внутренних болезней медицинского факультета Российского университета дружбы народов, которой с успехом руководит до настоящего времени. Продолжая славные традиции школы Е.М. Тареева, В.С. Моисеев органично совместил учебную, лечебную и научную деятельность кафедры. Основное значение в обучении студентов и ординаторов он придает работе у постели больного: очень внимательно смотрит на обходах и консультациях «про-

блемных» больных, изучает истории болезни, которые готовят к его обходам и лекциям лечащие врачи.

Он регулярно проводит клинические разборы, при этом издаются сборники «Внутренняя медицина в клинических наблюдениях», в написании которых принимают активное участие все – от студентов до ведущих сотрудников кафедры. Валентину Сергеевичу удалось сформировать сплоченный коллектив с большим научным потенциалом, кафедра под его руководством выпускает прекрасных специалистов, клиницистов и будущих ученых. Постоянно защищаются кандидатские и докторские диссертации, и многие выпускники этой школы в настоящее время заняли значительное место в системе не только Российского здравоохранения и медицинского образования, но и за рубежом.

Свойственные Валентину Сергеевичу высокая работоспособность, чувство большой ответственности позволили ему в период с 1992 по 1999 гг. успешно и плодотворно совмещать работу на кафедре и должность председателя Государственного фармакологического комитета при МЗ РФ. Во многом благодаря его усилиям в деятельность фармакологического комитета, а также научно-исследовательских, лечебных и учебных учреждений были внедрены принципы доказательной медицины, что способствовало ускорению интеграции России в мировую медицинскую науку. С именем В.С. Моисеева связана организация первого в стране центра по проведению первой фазы клинических исследований фармакологических препаратов, а издаваемый под его редакцией журнал «Клиническая фармакология и терапия» является образцом издания медицины доказательств.

Особое место в жизни В.С. Моисеева всегда занимали и занимают научные исследования в области кардиологии. Такие его работы по проблемам некоронарогенных заболеваний миокарда и клинической фармакологии, как «Болезни миокарда» (1979), «Кардиомиопатии» (1993), «Антагонисты кальция» (1995), «Клиническая кардиология» (1996), «Клиническая фармакология и фармакотерапия» (1999), «Болезни сердца» (2001), «Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп» (2002) стали настольными пособиями не одного поколения врачей, и переиздаются и сейчас.

Кроме того, область научных интересов профессора В.С. Моисеева включает проблемы острой и хронической сердечной недостаточности, ревматологии, алкогольной и наркологической патологии, прежде всего – поражений печени различной природы с генетической и вирусологической характеристиками, инфекционный эндокардит, некоронарогенные поражения миокарда. Исследования по этим направлениям проводятся в тесном сотрудничестве с Национальным научным центром наркологии, факультетом фундаментальной медицины МГУ, биологическим факультетом МГУ, отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

С 2010 г. под руководством Валентина Сергеевича студенты факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова на базе скоромощного стационара ГБУЗ ГKB № 64 ДЗМ проходят курс кардиологии и клинической фармакологии, что позволяет им работать у постели больного в условиях реального времени.

Валентину Сергеевичу принадлежит более 500 научных работ, а выпущенные под его редакцией учебники «Пропедевтика внутренних болезней», «Внутренние болезни», «Основы внутренней медицины» по праву заняли место основных учебных пособий для медицинских ВУЗов. Под его руководством защищено более 40 кандидатских и 8 докторских диссертаций.

В.С. Моисеев возглавляет специализированный Совет по защита докторских диссертаций РУДН, много лет является членом экспертного Совета ВАК РФ.

В.С. Моисеев входит в редакционный совет таких журналов, как «Алкогольная болезнь», «Клиническая медицина», «Сердце», «Сердечная недостаточность», «Практикующий врач». При его активном участии сформированы Национальные Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии, острой и хронической сердечной недостаточности.

Валентин Сергеевич ведет активную деятельность в качестве члена Президиума Российского общества терапевтов, члена Американской ассоциации сердца и Европейской ассоциации кардиологов. С 2013 по 2015 гг. он был председателем Московского городского научного общества кардиологов, и при этом он относился с огромной ответственностью и интересом к подготовке заседаний, добивался того, чтобы доклады содержали новые, оригинальные материалы, клинические демонстрации, широко привлекал крупных специалистов из других отраслей медицины.

Признанием выдающихся заслуг В.С. Моисеева служит его избрание в 1999 г. членом-корреспондентом, а в 2005 г. – академиком РАН.

В дни юбилея сотрудники кафедры внутренних болезней медицинского факультета РУДН и медицинская общественность желают Валентину Сергеевичу дальнейших научных достижений, преумножения плеяды талантливых учеников, долгих лет здоровья и семейного благополучия.

*Коллектив терапевтов Российского
университета дружбы народов*

*Редакция журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»,
с большим удовольствием присоединяется к поздравлениям
коллег и учеников Валентина Сергеевича. Желаем дорогому
юбиляру крепкого здоровья, энергии, новых успехов
и достижений в научной и творческой деятельности на благо
российской кардиологии и терапии.*



Профилактика и доказательная медицина – главные помощники врача

4 сентября руководитель отдела профилактической фармакологии Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, кардиолог, доктор медицинских наук, профессор Марцевич Сергей Юрьевич отмечает 65-летний юбилей. Накануне известный врач и ученый рассказал корреспонденту журнала о новшествах в области кардиологии и барьерах на пути внедрения открытий доказательной медицины в клиническую практику.

– Сергей Юрьевич, со времени нашей последней беседы прошло 5 лет. Что нового за это время произошло в кардиологии и, в частности, в лекарственной терапии?

– Если говорить о создании принципиально новых препаратов, то здесь похвастаться особенно нечем. Одно из немногих исключений – появление новой группы препаратов – моноклональных антител, их научное название – ингибиторы PCSK9. Они снижают уровень холестерина значительно сильнее, чем все предыдущие группы гиполипидемических препаратов. В крупном исследовании FURIER было продемонстрировано их влияние на отдаленные исходы заболевания, что принципиально важно для такого рода препаратов. Они уже появились в клинической практике, доступны и в России. Правда, пока не совсем ясно, как будут внедряться в практику.

– Почему?

– Несмотря на то, что ингибиторы PCSK9 снижают холестерин сильнее предыдущих препаратов, они пока используются в дополнение к ним, в первую очередь, к статинам. Это позволило снизить холестерин до таких низких показателей, каких мы раньше не видели. Но у новых препаратов есть и слабые стороны, во-первых –

способ их применения. Они имеют белковый характер, поэтому больной раз в две недели сам должен делать себе уколы, что не всегда удобно. Во-вторых, стоят они порядка 35 тысяч рублей в месяц, а применять их надо постоянно, а не курсами, как считают некоторые врачи. Дороговизна делает их недоступными для большинства наших сограждан. В-третьих, подходят они только для лечения сложных форм нарушений липидного обмена с высоким риском умереть от осложнений атеросклероза.

Несколько слов о других новых препаратах. Сравнительно новыми можно назвать так называемые оральные антикоагулянты для предупреждения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Пять лет назад они уже были, но в практическое здравоохранение начали внедряться сравнительно недавно, в том числе, в нашей стране. Относительно новыми можно также считать постоянно создающиеся комбинации давно известных лекарств, в первую очередь, для лечения артериальной гипертензии. Иногда удачно подобранное сочетание старых лекарств в одной таблетке становится для больного удобным, эффективным и безопасным препаратом. В России при координации нашего Национального общества доказательной фармако-

Received / Поступила: 01.08.2017

Accepted / Принята в печать: 02.08.2017

рапии недавно провели несколько исследований, которые продемонстрировали преимущества таких лекарств.

Нельзя не сказать и о попытках собрать в одной таблетке лекарственные препараты, обладающие совершенной различным действием (например, нормализующие давление, снижающие холестерин и предотвращающие тромбообразование). Такой подход направлен на улучшение так называемой приверженности больного к назначенной врачом терапии, однако он таит в себе ряд сложностей, в первую очередь, связанных с индивидуализацией терапии.

– Если я правильно поняла, речь идет об импортных препаратах. Когда появятся недорогие отечественные?

– У нас сегодня речь может идти только о дженериках, т.е., скопированных препаратах. Создание в широком масштабе инновационных препаратов нам сегодня не под силу: это требует миллиардных затрат. На Западе, например, этим занимаются крупнейшие фармацевтические компании. В Советском Союзе тоже была система, в которую входили создание, испытание и клиническое продвижение лекарственных препаратов, а также несколько крупных химико-фармацевтических институтов. Сейчас такая система утрачена.

Однако и создание качественных недорогих дженериков – важная задача для государства, тем более что в отсутствие принципиально новых препаратов лечение, в основном, проводится давно известными, но хорошо проверенными препаратами. Как сказал один американский врач: «Нам не очень нужны новые лекарства, старые не плохи. Просто нужно научиться эффективно их использовать».

– Вы много лет занимаетесь доказательной медициной, Вас считают докой в этой области. Изменилось ли отношение к ней у общества и работников медицинской сферы?

– Вопрос очень сложный, однозначно на него не ответишь. Пять лет назад я бы представился вам не только как сотрудник Центра профилактической медицины, но и как сотрудник кафедры доказательной медицины Московской медицинской академии. Эта кафедра учила преподавателей, аспирантов, научных сотрудников и медицинских работников более высокого звена основам доказательной медицины, поскольку было понятно, что знаний в этой области им явно не хватает. Сейчас кафедру закрыли. Доказательную медицину преподавателям медицинских вузов никто не преподает. А ведь хорошо известно, что по степени доказанности действия разные лекарства сильно отличаются между собой. У нас из-за незнания доказательной медицины приоритет, к сожалению, часто от-

дают препаратам с недоказанным или малодоказанным действием. Например, в области неврологии применяется огромное количество лекарств, не имеющих доказательной базы. Мало того, что на них впустую тратятся средства, так иной раз их назначают в ущерб лекарствам, обладающим четкими доказательствами влияния на исход болезни.

В кардиологии свои проблемы. Полезность статинов ни у кого в мире сомнений не вызывает. Тем не менее, Россия – одна из немногих стран, где эти препараты до сих пор принимают с опаской. Понимаю, когда их опасаются больные, но в этом случае, врач должен объяснить больному, что статины позволяют снизить не только холестерин, но и вероятность инфаркта, и так далее. Беда еще и в том, что многие врачи, и это доказано наблюдательными исследованиями, не уделяют должного внимания повышенному уровню холестерина у больного.

Это тем более обидно, что холестеринотерапия атеросклероза создана нашим соотечественником Николаем Николаевичем Аничковым. Обзорные доклады на любом конгрессе по атеросклерозу, где бы он ни проходил, начинаются с его фамилии. Эффективность применения статинов в отношении их влияния на исход болезни фактически доказала правильность его теории. В 2013 году исполнилось 100 лет со дня его великого открытия, но эту дату отметили лишь редкие медицинские сообщества. Парадокс в том, что он, думаю, не до конца оценил значимость своего открытия, плохо, что его соотечественники до сих пор этого не сделали.

Сегодня мало кто помнит, что Николай Николаевич Аничков – великий русский ученый. К слову, хорошо бы вспомнить и о другом великом русском ученом в области медицинской науки – Николае Сергеевиче Короткове, в 1905 году предложившем звуковой метод измерения артериального давления. Сегодня им пользуется весь мир и признает, что это метод Короткова.

– У вас – богатейший профессиональный опыт. Что из него вы считаете самым ценным?

– Опыт у меня действительно есть: я и врач, имеющий клинический опыт, и ученый. Поэтому скажу: нужно активно внедрять проверенные научные данные в клиническую практику, врач должен идти к цели не окольным путем, а пользуясь результатами доказательной медицины. Беда в том, что далеко не всегда врачи это делают. Эта проблема есть во всем мире, но в России она стоит особо остро.

Нас часто спрашивают о том, какой юридический статус у так называемых клинических рекомендаций. Отвечаю: у них нет юридического статуса. Рекомендации – это совет практическому врачу, как внедрить в практику новейшие достижения доказательной медицины

на индивидуальной основе. И здесь мы видим, что зачастую врач рекомендаций не знает, или не желает их внедрять, или не хочет индивидуализировать терапию, чему учили признанные классики нашей медицины – А.Л. Мясников, который практически основал Кардиологический центр, Е.М. Тареев, и другие. Они считали индивидуализацию терапии важнейшим элементом практической медицины. Мой покойный учитель профессор Владимир Исаакович Метелица в своей книге об индивидуальном подходе к лечению ишемической болезни сердца, написанной в соавторстве с Л.А. Мясниковым, ставшей библиографической редкостью, призывал врачей отойти от рутинного конвейерного подхода к лечению больных.

– Что он имел в виду?

- Например, больному поставлен диагноз ИБС. У врача сразу же выстраивается цепочка действий. Хорошо, если разумных, но иногда у него появляется желание перейти к радикальным методам лечения, минуя стадию медикаментозной терапии: установить стент, сделать операцию. Хотя доказано, и я не устаю это повторять, что 80 процентов больных ишемической болезнью сердца могут быть вылечены лекарствами – при условии их грамотного применения на индивидуальной основе.

– Сергей Юрьевич, вы – активный пропагандист профилактической медицины еще с советских времен. Тогда ее мощным инструментом была диспансеризация. Готовы ли к ней сегодня врачи и поликлиники?

- Диспансеризация – это традиция советской медицины, и в то время она проводилась лучше, чем сегодня, я знаю об этом не понаслышке. И за последние 4 года ни мне, ни моим друзьям и родственникам приглашения на диспансеризацию никто не присылал. Нельзя не сказать и о том, что, лет 5 назад у нас были созданы центры здоровья, задача которых – выявлять больных с факторами риска, включая сердечно-сосудистые заболевания: инфаркт миокарда, мозговой инсульт. Но, как показала практика, эти учреждения не всегда успешно это делают: например, в ходе одного исследования в Люберцах людям, поступающим в больницу с инфарктом миокарда, задавали два вопроса: знают ли они, что в городе работает Центр здоровья, и посещали ли они его. Оказалось, что 30 процентов больных знали о его существовании, но даже из этих 30% его никто не посещал.

– Чем вы это объясняете?

- Только не отсутствием финансов: на проведение диспансеризации и создание центров здоровья государство выделяет очень большие ресурсы. Скорей

всего, подготовиться к ней врачам и поликлиникам не позволила поспешность, с которой стали возрождать профилактический подход в медицине, к тому же, в вузах пока этому плохо учат. Роль профилактики в медицине хорошо декларируется, но плохо исполняется.

Центр профилактической медицины активно способствует улучшению качества профилактики, особенно, в последнее время: к нам стали прислушиваться. Но до практической медицины наши рекомендации доходят очень медленно, зачастую, в виде указов, распоряжений и прочих административных документов, да и врачам мало кто разъясняет суть профилактики.

– Видимо, цена вопроса – качество подготовки кадров. Это серьезная проблема для многих отраслей. Вы с ней сталкиваетесь?

- С кадрами и у нас проблемы. Если говорить о научных кадрах, то в нашем центре, например, огромный разрыв между учеными, работавшими еще в советское время, и молодыми. Научных работников среднего возраста очень мало: был период, когда в науку никто не шел.

Сейчас ситуация немного оживилась, стало больше аспирантов, людей, интересующихся наукой. Но проблемы остались. Если раньше аспиранты после окончания аспирантуры хотели продолжать научную карьеру, защитить докторскую диссертацию, то сейчас писать ее редко кто хочет: это трудно, долго и требует фундаментального изучения науки как таковой. При этом врач, занимающийся наукой, стеснен материально, поэтому уговорить молодежь, даже тех, кто пошел на защиту кандидатской диссертации, остаться в науке и заниматься продолжением своих же научных разработок, сделанных в ходе работы над кандидатской, трудно. Это реальная проблема. Сегодня диссертацию защищают, в основном, для того, чтобы, имея ученую степень, получать повышенную зарплату, и это очень печально. Не понимаю, кто будет реально продолжать развивать науку через несколько лет?

– Последнее время стали говорить о том, что о здоровье человека должны думать не только врачи, но и он сам. Изменилось ли, на Ваш взгляд, отношение россиян к факторам риска?

- Ответ, скорей, отрицательный. И это общемировая проблема: недавние исследования европейских ученых, например, выявили, что распространенность основных кардиологических факторов риска в Европе не уменьшилась, а ожирения – даже возросла. В России практически то же самое, а с некоторыми факторами риска даже хуже: я уже говорил, что у нас и больные и, к сожалению, врачи, к повышенному уровню холестерина

относятся спокойно. Думаю, государство должно помочь ликвидировать этот фактор риска.

– Государство уже помогает. Например, законодатели и курить запретили в общественных местах, и цены на алкоголь подняли. А вы как относитесь к запретам?

– Отрицательно. Если они в какой-то степени способны влиять на сознательную часть населения, то на подростков практически не действуют: и молодые женщины, и молодые парни активно курят, несмотря на все запреты. Типичная картина: молодая мама одной рукой везет коляску, а другой держит сигарету. Уверен, если мы запретим употреблять алкоголь, люди либо найдут ему замену, либо способы его достать. Помочь справиться с пагубным пристрастием могла бы осознанная государственная пропаганда, но внедряется она очень тяжело. Когда о вреде алкоголя мелким шрифтом пишут на банке пива, это, во-первых, не читается, во-вторых, не работает, хотя была надежда на то, что страшная надпись на пачках сигарет «Курение убивает» окажет какое-то влияние на любителей табака. Не оказала: запретительные меры у нас не работают. А на Западе, как ни странно, работают, там люди по-другому относятся к своему здоровью.

– Видимо, начинать рассказывать о последствиях пагубных привычек надо со школы.

– Скорей, с детского сада. Проблема в том, что общее в воздействии любого фактора риска на человека – удовольствие, которое он получает от приема алкоголя, наркотиков, еды, и от него трудно отказаться.

– Можно ли бороться с вредными привычками медикаментозно?

– Ученые действительно работают над созданием таких лекарственных препаратов, создан ряд эффективных препаратов против ожирения, но с побочными действиями. Самый опасный – их прием ведет к увеличению количества самоубийств, из-за чего несколько препаратов, прекрасно прошедших клинические испытания, были забракованы.

– Ожирение для нас сравнительно новая напасть. Сегодня Интернет забит всевозможными диетами, с помощью которых можно быстро похудеть. Их сотни, если не тысячи.

– Не думаю, что им надо следовать. И новые создавать не надо: они созданы классиками, в том числе, отечественной медицины, десятки лет тому назад. Вопрос в том, как их внедрять: одно дело, если у человека ожирение не запущенное и не связанное с каким-либо заболеванием. Другое – когда ему не помогают ни диет-

ты, ни лекарства. В таком случае необходимо хирургическое вмешательство, и здесь мы сильно продвинулись, правда, это сложно и небезопасно. Беда в том, что многие вообще не хотят худеть, и попытки запугать их рассказами о болезнях, к которым может привести ожирение, не всегда срабатывают. Поэтому профилактику борьбы с лишним весом тоже надо начинать значительно раньше, до того, как человек ожирел.

– Как заставить россиян отвечать за свое здоровье?

– Это очень сложный вопрос и он, скорей, к психологам, которые знают, как сделать информацию наиболее воспринимаемой, а не к клиницистам. Мы знаем, что больному говорить, какие памятки давать, но не знаем, как его заставить соблюдать наши рекомендации. С другой стороны, как показали научные исследования, если человека проинформировать о том, что, допустим, мерцательная аритмия ведет к инсульту, он начинает лучше принимать лекарственные средства. Так что пугать тоже надо, но разумно.

– В вашей семье кто-нибудь курит?

– Нет. Ни отец никогда не курил, ни я.

– Диеты соблюдаете?

– Моя мама пережила блокаду, а папа – голод. Поэтому мои советы соблюдать диету для них звучали странно. Мои коллеги тоже прекрасно знают об опасности холестерина, но, уверен, их диета тоже далека от рекомендованной нашими врачами-классиками.

Когда меня больной спрашивает, как диету соблюдать, отвечаю, что в первую очередь, в его холодильнике не должно быть вредных продуктов. И здесь многое зависит от того, кто продукты покупает и выпускает. Почему наши магазины завалены продуктами, не соответствующими критериям здорового питания? Я не говорю о качестве продуктов – просроченных или тех, в которые добавляют различные вредные вещества. Производителей обязали писать, сколько жиров, углеводов содержится в их продукции, но никто не пишет, сколько в них калорий. А ведь если соблюдать нормы потребления холестерина и калорий, то в 90 процентах случаев все будет нормально. Вопрос в том, как себя заставить тратить калорий столько же, сколько употребил, то же касается и холестерина. Это продукт, совершенно необходимый организму, беда в том, что мы его переедаем.

– Что скажете о голодании?

– Его доказательность сомнительна. Более того, поскольку я имею дело с больными сердечно-сосудистыми заболеваниями, знаю, что для них этот метод опасен.

Доказательств пользы разгрузочных дней немного, но, что интересно, у нас есть прекрасные труды о правильном питании 50-летней давности, но о них практически забыли.

– Что посоветуете нашим читателям?

- Думайте о своем здоровье и занимайтесь профилактикой. Сегодня у нас есть все возможности это делать, и жить намного дольше, чем раньше.

С возрастом у многих возникают болезни склеротического характера. И парадокс не в том, что они неизлечимы, а в том, что мы их зачастую не лечим и не предупреждаем. А ведь и инфаркт, и инсульт в большинстве случаев предупреждаемы.

Я бы очень хотел застать времена, когда наши врачи начнут заниматься реальной профилактикой инфаркта и инсульта, а человек с высоким риском этих заболеваний будет, во-первых, идентифицирован со-

временными средствами профилактики, о которых сегодня многие и не знают, а, во-вторых, получит эффективную профилактическую помощь.

Дорогой Сергей Юрьевич! Ваши коллеги, ученики от всего сердца поздравляют Вас с 65-летием, желают долгих, активных лет жизни, новых достижений и широкого признания ваших талантов!

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям и пожеланиям ваших коллег и учеников: много лет, уважаемый Сергей Юрьевич!

*Наталья Долгушина
специально для журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»*



Национальный медицинский исследовательский центр
профилактической медицины
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Краткосрочный цикл повышения квалификации

«ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ. ГРУППЫ РИСКА, СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И СПАСЕНИЯ»

28-29 сентября 2017 г.
Москва, м. Китай город, Китайгородский проезд д.7

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Формы представления научной информации:

- Доклады
- Семинары
- Разборы клинических случаев
- Практикум по сердечно-легочной реанимации на манекенах с применением наружных дефибрилляторов по европейскому протоколу

Участники:

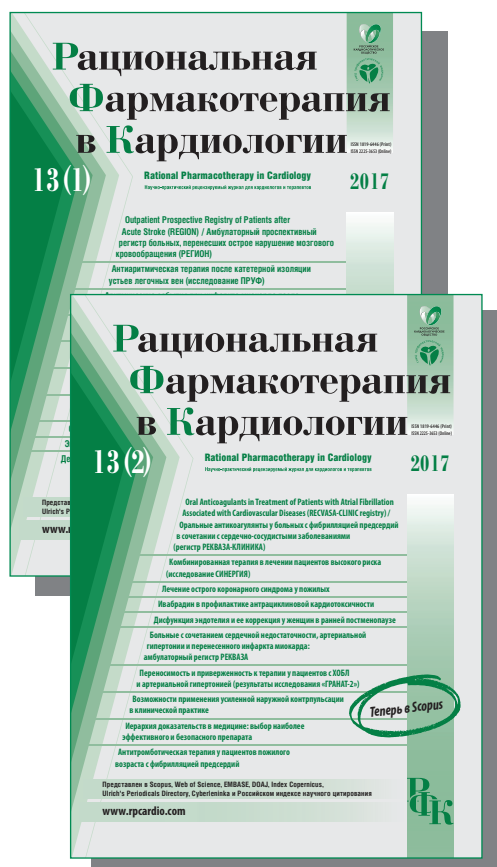
- Терапевты
- Кардиологи
- Аритмологи
- Врачи общей практики
- Реаниматологи
- Хирурги

Основные темы:

- Эпидемиология ВСС
- Стратификация риска ВСС. Основные группы, факторы, определяющие прогноз
- ВСС у лиц с ИБС и/или сердечной недостаточностью
- ВСС у лиц с кардиомиопатиями
- ВСС у лиц с первичными электрическими болезнями сердца
- Функциональная диагностика синдромов и нозологий, относящихся к группам высокого риска ВСС
- Медикаментозные методы профилактики ВСС
- Интервенционные способы профилактики ВСС
- Стратегии спасения пациента, находящегося в состоянии клинической смерти
- Автоматические наружные дефибрилляторы в общественных местах
- Правовые аспекты оказания первой помощи в России
- Вопросы обучения волонтеров и родственников больных, относящихся к группам высокого риска ВСС

Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО

Заявку на прохождение цикла можно оставить по одному из адресов: kdc-gnicpm@mail.ru или bzhishk@list.ru



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2018 г.
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 2018 г.
1320 руб.**

ВНИМАНИЕ!

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2018 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на 2018 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru



ЛЕЧЕНИЕ ХСН И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инспра®
эплеренон

снижает риск,
сохраняет жизнь!

При
постинфарктной
сердечной
недостаточности¹,

А теперь и при
хронической сердечной
недостаточности¹,
добавь Инспру,
сохрани жизнь!

МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ?

Инспра® – первый селективный блокатор рецепторов альдостерона в России^{1,2}:

- Улучшает прогноз выживаемости
- Снижает риск смертности
- Уменьшает возможную частоту госпитализаций

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®¹

Торговое название: Инспра®.

Международное непатентованное название: эплеренон.

Фармакологические свойства: эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению: Инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 40%) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Хроническая сердечная недостаточность: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса < 35%).

Противопоказания: повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата, клинически значимая гиперкалиемия, содержание калия в сыворотке крови в начале лечения > 5,0 ммоль/л, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью), одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, итраконазола, ветоконазола, ритонавира, нефазавира, ксаритромидина, телитромидина и нефазодона, редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.

С осторожностью: сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (КК < 50 мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов анги-

отензина II; сильных индукторов изофермента CYP3A4; препаратов, содержащих литий, циклоспорин или такролимус (сиролимус) и вазопрессина в дозах, близких к максимальным терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплеренон.

Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат в зависимости от его важности для матери.

Побочное действие: Наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гипер-

калиемия, гипертриглицеридемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, обморок, головокружение, инфаркт миокарда, выраженное снижение АД, кашель, диарея, тошнота, запор, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах ног, мышечно-скелетные боли, нарушение функции почек.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые оболочкой 25 мг или 50 мг по 14 таблеток в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в блистере; по 2, 3, 5, 10 или 20 блистерам вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Инспра.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата «Инспра»/LSP-004052/10-301116
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 348: 1309-2.

