

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

14(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2018

**Thirty-Year Changes in Blood Lipids Levels in Populations
of Russia and the USA / Тридцатилетняя динамика липидов
крови в популяциях России и США**

**Возможности достижения целевого АД в амбулаторной
практике: исследование ЛИДЕР**

**Лептин сыворотки при метаболическом синдроме
и гипертрофии левого желудочка**

**Контроль МНО на фоне терапии варфарином при фибрилляции
предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (регистры РЕКВАЗА)**

**Аллельный вариант *CYP4F2*3* и антиагрегантное действие
клопидогрела при ОКС**

**Использование ресурсов здравоохранения и временная
нетрудоспособность при хронических неинфекционных заболеваниях
в России (популяционное исследование)**

Семейная гиперхолестеринемия в российской популяции

Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца

**Ответственное самолечение: принципы и место
в современном здравоохранении**

Проблемы оценки АД в современных клинических исследованиях

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

www.rpcardio.com

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!



СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** *Гиперхолестеринемия:* – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией (включая семейную гиперхолестеринемией (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны. – для снижения повышенного общего холестерина. ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. *Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:* – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amarengo P. et al. N Eng J Med 2006; 223: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар, П N014014/01-190216.



Пфайзер. Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.com



Сила. Доказательство. Уверенность.

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 2018; т.14, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2018; v.14, N 1

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 Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is supported by

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 22 февраля 2018 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2018

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2018

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошцин В. Л. (Москва)

Задюнченко 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)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Довгалевский П.Я. (Саратов, 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)

Тинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Yerevan, 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)

Tsinamdzgvrvshvili 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

Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В.	4
Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А.	12
Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009-2010 и 2014-2015 гг. Решетько О.В., Соколов А.В., Рыкалина Е.Б., Фурман Н.В.	21
Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А.	27
Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование) Поветкин С.В., Лунева Ю.В.	34
Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА) Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Якусевич В.Вал., Якусевич В.Вл., Гомова Т.А., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Бичурина М.А., Мацкевич Л.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Деев А.Д., Драпкина О.М., Бойцов С.А.	40
Влияние аллельного варианта CYP4F2*3 на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом Мирзаев К.Б., Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А.	47
Частота возникновения ишемических микроочагов в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Драпкина О.М.	53
Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.	58
СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ	
Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход Бакulin И.Г., Сайганов С.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Лапинский И.В.	65
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ	
Ассоциация использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования Суворова Е.И., Шальнова С.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Баланова Ю.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ	70
Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области Сергиенко И.В., Аншелес А.А.	77

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Thirty-Year Changes in Average Blood Lipids Levels in Populations of the Russian Federation and the USA Shalnova S.A., Vilkov V.G., Metelskaya V.A., Balanova J.A., Kapustina A.V.	4
Modern Possibilities of Achieving Target Blood Pressure Level in Hypertensive Patients in Outpatient Practice: the LEADER Study Results Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A.	12
Comparative Analysis of Hospital Pharmacotherapy of Chronic Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions in 2009-2010 and 2014-2015 Reshetko O.V., Sokolov A.V., Rykalina E.B., Furman N.V.	21
Evaluation of Leptin Serum Levels in Patients with Metabolic Syndrome and Left Ventricular Myocardial Hypertrophy Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A.	27
Study of Clinical Efficacy of Original and Generic Drugs of Ivabradine in Patients with Stable Angina (Comparative Study) Povetkin S.V., Luneva J.V.	34
The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelynyy A.V., Yakusevich V.Val., Yakusevich V.Vl., Gomova T.A., Valiakmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Bichurina M.A., Matskevich L.A., Belova E.N., Klyashorny V.G., Kudryashov E.V., Deev A.D., Drapkina O.M., Boytsov S.A.	40
Influence of CYP4F2*3 on Response to Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome Mirzaev K.B., Konova O.D., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Sozaeva Z.A., Andreev D.A., Gilyarov M.Y., Sychev D.A.	47
The Incidence of the Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting Bulgakova E.S., Shukurov F.B., Rudenko B.A., Tvorogova T.V., Drapkina O.M.	53
New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Skirdenko J.P., Nikolay A. Nikolayev N.A.	58
ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY	
Comorbid Patient in Gastroenterology: Individual Approach Bakulin I.G., Sayganov S.A., Skalinskaya M.I., Skazyvayeva E.V., Lapinskii I.V.	65
PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH	
Association of risk factors for non-communicable diseases with health care resources utilization and temporary disability according to data of population study in Russian Federation Suvorova E.I., Shalnova S.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Balanova Y.A. on behalf of the participants of the ESEE-RF study	70
Radionuclide Identification of Patients with Familial Hypercholesterolemia in the Russian Population Using the Example of Moscow City and Moscow Region Sergienko I.V., Ansheles A.A.	77



РАЕНОМ®

ивабрадин

УПРАВЛЕНИЕ РИТМОМ

Уверенность в контроле
ЧСС при стабильной
стенокардии и ХСН^{1,2}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РАЕНОМ®

Торговое наименование: Раеном®. **Международное непатентованное название:** ивабрадин. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангинальный препарат

ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки 5 мг или 7,5 мг, покрытые пленочной оболочкой. По 14 таблеток в блистере.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

● **Для уменьшения приступов стенокардии** у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

- 1) В случае непереносимости или при наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- 2) В комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокаторов.

● **Для снижения частоты развития сердечно - сосудистых осложнений** (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с ухудшением заболевания) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений не менее 70 уд/мин.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ивабрадину; редкий пульс (до начала лечения частота сердечных сокращений в покое менее 60 уд/мин); острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, урежающими пульс; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Раеном® следует принимать внутрь 2 раза в сутки во время приема пищи, утром и вечером. Начальная доза составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Через 2-4 недели применения суточная доза может быть увеличена до максимальной 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: Брадикардия (редкий пульс) и фотопсия (изменение световосприятия) имеют дозозависимый характер и обусловлены механизмом действия препарата; головокружение. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: в защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Срок годности: 2 года.



РЕКЛАМА

1. Swedberg K. et al. Lancet 2010;376:875-885

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Раеном®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Рег.уд. ЛП-003071-0201715





Лидер среди новых пероральных антикоагулянтов в России и мире*¹

- ◆ Ксарелто®: профиль эффективности и безопасности подтвержден в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике²⁻⁹
- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 30 миллионов пациентов^{10,11}

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); 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 головного или спинного мозга, 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 перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной

кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе), при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 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 они подвержены повышенному риску кровотечения, у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) 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 кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. 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. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие

лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из ран), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головкружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровоизлияние, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* регистрировалось после больших ортопедических операций.

** регистрировалось при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производитель: Байер АГ, Германия или Байер Хелскаэр Мануфакчуринг С.р.Л., Италия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*retail, daily doses (розничных продажах, в дневных дозах).

Литература

1. Internal calculations derived from IMS data from IQVIA; IMS MIDAS August 2017. 2. Patel M.R. et al. N Engl J Med 2011; 365: 883–891. 3. Кантус: Camm A.J. et al. Eur Heart J. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466. 4. Prins M.H. et al. Thromb J 2013; 11: 21. 5. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010; 363: 2499–2510. 6. Ageno W. et al. HYPERLINK "http://www.thelancet.com/haematology" www.thelancet.com/haematology. Published online December 7, 2015. 7. Russell R.D. et al. Thrombosis. 2013; 2013: 762310. 8. Turpie A.G. et al. Thromb Haemost. 2014 Jan; 111(1): 94–102. 9. Mega J.L. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5; 366(1): 9–19. 10. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 11. Quintiles IMS Health MIDAS Database: Monthly Sales January 2017.

L.RU.MKT.12.2017.0599

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

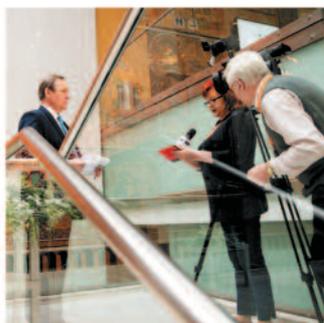
9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ И ЗАЯВКИ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ:

chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru

Участие в Съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru

Заявки на участие в Выставке stend@chelovekilekarstvo.ru

Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516

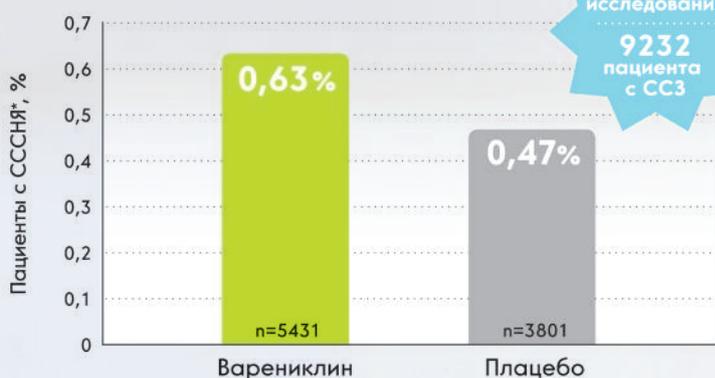


www.chelovekilekarstvo.ru

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями¹
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»¹
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией²⁻⁶

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ⁶**

$\Delta=0,27\%$, $p=0,15$



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ⁴**



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1-9. 3. Thomas K.H. et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591-9. 6. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. *СССНЯ – симптоматические сердечно-сосудистые нежелательные явления.

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3
Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Сичинава Д.П.,
Евдаков В.А., Марцевич С.Ю.88

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца
Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А.,
Жиров И.В., Сафиуллина А.А.94

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Ответственное самолечение – основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения
Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В.,
Драпкина О.М.101

Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением
Остроумова О.Д., Копченев И.И., Гусева Т.Ф.111

Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT)
Горбунов В.М.122

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эноксапарин в алгоритме ведения пациентов с острым коронарным синдромом
Крикунова О.В., Стрюк Р.И.131

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов
Сычев Д.А., Лифшиц Г.И.137

ЮБИЛЕИ

Академику Юрию Никитичу Беленкову 70 лет140
Поздравляем профессора Анатолия Васильевича Говорина143

ИНФОРМАЦИЯ

Отчет редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» о работе в 2017 году
Бутина Е.К.145

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 17-19 мая 2018, Москва146

НЕКРОЛОГИ

Николай Алексеевич Мухин (4.12.1936 – 28.01.2018)147
Памяти Ирины Ивановны Чукаевой149
Подписка на журнал151

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

Registry of Patients with Acute Myocardial Infarction (PROFILE-IM): Data on Prehospital Therapy in Comparison with the LIS-3 Registry
Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., Sichinava D.P.,
Evdakov V.A., Martsevich S.Y. Outpatient88

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis
Sergienko V.B., Tereshchenko S.N., Ansheles A.A.,
Zhirov I.V., Safiullina A.A.94

POINT OF VIEW

Responsible Self-Medication – the Fundamental Principles and Place in the Modern Health System
Tolpygina S.N., Martsevich S.Y., Kontsevaya A.V.,
Drapkina O.M.101

Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking
Ostroumova O.D., Kopchjonov I.I., Guseva T.F.111

Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of the SPRINT Study Results)
Gorbulnov V.M.122

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Utilizing Enoxaparin in the Management of Acute Coronary Syndrome
Krikunova O.V., Stryuk R.I.131

LETTER TO EDITORS

Pharmacogenetic Studies in Cardiology: the Problem of "Depth" of the Issue Study and the Correctness of Using "Genetic" Terms
Sychev D.A., Lifshits G.I.137

ANNIVERSARIES

Academician Yury N. Belenkov is 70 years old140
Congratulations to Professor Anatoly V. Govorin143

INFORMATION

Report of the Editorial Board of the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal about Work in 2017
Butina E.K.145

All-Russian Scientific and Practical Conference "Non-Communicable Diseases and Public Health in Russia" May 17-19, 2018, Moscow146

OBITUARIES

Nikolay A. Mukhin (4.12.1936 – 28.01.2018)147
In memory of Irina I. Chukaeva149
Subscription to the journal151

Thirty-Year Changes in Average Blood Lipids Levels in Populations of the Russian Federation and the USA

Svetlana A. Shalnova, Vladimir G. Vilkov*, Victoria A. Metelskaya, Yulia A. Balanova, Anna V. Kapustina

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

Aim. To conduct a comparative study of the changes in blood lipids profiles in populations of the Russian Federation (RF) and the United States of America (USA) in different age and gender groups over the period from 1975 to 2014.

Material and methods. Using a secondary analysis of data obtained from the RF population studies carried out in 1975-1982, the multicenter epidemiological study of cardiovascular diseases in different regions of the RF (ESSE-RF), conducted in 2012-2014, as well as the NHANES series of cross-sectional surveys in the civilian non-institutionalized population of the USA (NHANES II in 1976-1980 and Continuous NHANES in 2007-2012), we evaluated average lipids in blood tests in men and women of different age groups, with a total number of 48,974 observations.

Results. At present, in the RF population, as compared to the USA one, most age groups demonstrate a higher concentration of total cholesterol, i.e. $p < 0.05$ in all groups except for men aged 25-34 years (distinctions are absent) and women aged 25-34 (the concentrations are lower in Russia, $p = 0.05$); a higher concentration of high-density lipoprotein cholesterol, i.e. $p < 0.005$ in all men and $p < 0.05$ in women younger than 45 years, while in women aged 45-54 years the differences are non-significant; in 55-64-year-old women high-density lipoprotein cholesterol is higher in the USA; the concentration of triglycerides in Russia is lower in comparison with the USA in all age groups of men and women ($p < 0.01$). Over the three decades, the total cholesterol concentration has declined in both countries; the patterns in the United States in comparison with Russia are characterized by an increase in the concentration of high-density lipoprotein cholesterol in all age groups and by the absence of a negative trend in triglyceride concentrations.

Conclusion. Currently, in Russia, the total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels are worse, while triglycerides and partly high-density lipoprotein cholesterol concentrations are better than in the USA. In general, the thirty-year trends for the aggregate of lipid metabolism parameters are better in the USA population as compared to Russia.

Keywords: dyslipidemia, risk factors, cardiovascular diseases, NHANES II, Continuous NHANES, ESSE-RF study.

For citation: Shalnova S.A., Vilkov V.G., Metelskaya V.A., Balanova J.A., Kapustina A.V. Thirty-Year Changes in Average Blood Lipids Levels in Populations of the Russian Federation and the USA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):4-11. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11

Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США

Светлана Анатольевна Шальнова, Владимир Галикович Вилков*, Виктория Алексеевна Метельская, Юлия Андреевна Баланова, Анна Владимировна Капустина

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

Цель. Провести сравнительное изучение динамики липидных показателей крови в популяциях России и Соединенных Штатов Америки (США) в различных возрастных и половых группах с 1975 по 2014 годы.

Материал и методы. Посредством вторичного анализа данных популяционных российских исследований, выполненных в 1975-1982 гг., многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), выполненного в 2012-2014 гг., а также одномоментных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии NHANES (NHANES II, 1976-1980 гг. и Continuous NHANES, 2007-2012 гг.) проанализированы средние величины липидных показателей крови у мужчин и женщин различных возрастных групп, общее число наблюдений 48974.

Результаты. В настоящее время в популяции России в сравнении с США в большинстве возрастных групп выше концентрация общего холестерина – $p < 0,05$ во всех группах, кроме мужчин 25-34 лет (различия отсутствуют) и женщин 25-34 (концентрация ниже в России, $p = 0,05$); выше концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности – $p < 0,005$ у всех мужчин и $p < 0,05$ у женщин моложе 45 лет, у женщин 45-54 лет различия недостоверны, у женщин 55-64 лет холестерин липопротеинов высокой плотности выше в США; концентрация триглицеридов в России ниже в сравнении с США во всех возрастных группах мужчин и женщин ($p < 0,01$). За три десятилетия в обеих странах достигнуто снижение концентрации общего холестерина, динамика в США в сравнении с Россией характеризуется повышением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности во всех возрастных группах и отсутствием негативной динамики концентрации триглицеридов.

Заключение. В настоящее время в России показатели общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности хуже, а триглицеридов и, отчасти, холестерина липопротеинов высокой плотности лучше по сравнению с США. В целом тридцатилетняя динамика по совокупности показателей липидного обмена лучше в популяции США по сравнению с Россией.

Ключевые слова: дислипидемия, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, NHANES II, Continuous NHANES, исследование ЭССЕ-РФ.

Для цитирования: Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):4-11. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11

Received / Поступила: 27.09.2017
Accepted / Принята в печать: 04.10.2017

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
vilkov_vladimir@list.ru

Lipid metabolism disorders attract the attention of medical community more than a century, in the years since N.N. Anichkov and S.S. Khalatov. Different theories of atherogenesis have been proposed and rejected during these years, however the cholesterol theory is still the leading one. The vessel wall lesions, lipid plaques formation and cardiovascular events incidence rates were proved to increase along with increment in total cholesterol (TC) and potentially atherogenic low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) blood levels [1,2]. At the same time large-scale international studies demonstrate that decrease in TC and LDL-C levels can prevent complications development. For example, a meta-analysis of data from 19 studies, estimated lipid-lowering drugs influence on mortality rates, revealed statistically significant decrease in coronary death relative odds by 23%, cardiovascular mortality – by 19% and in all-cause mortality – by 14% [3]. The authors concluded that effective treatment is necessary both in primary and secondary coronary heart disease prevention. A more recent meta-analysis (the Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators study), based on 27 randomized trials results, demonstrated cardiovascular risk decrease by 10 per mille for every 1 mmol/L LDL-C level reduction during 5 years [4].

At the present time the question of atherosclerosis primary prevention is debated a lot, in other words – lowering of TC and LDL-C levels in people with no signs of cardiovascular diseases [5].

Multiple risk factors promote atherosclerosis development. Estimation of changes in TC and cholesterol of different lipoprotein classes' levels in various populations over a long time, that is to say, evaluation of atherosclerosis natural history, will help forward understanding of atherogenesis and possible influence of new medical technologies, drugs and preventive interventions on it.

The aim of this study was to compare the lipids blood levels in people of different sex and age in populations of the Russian Federation (RF) and the USA in 1975-1982 and 2007-2014 years.

Material and methods

The work used data from the following population trials:

- studies conducted at the All-Union Cardiological Scientific Center of the USSR in 1975-1982 years, reports of the studies were published earlier [6,7]; these data were brought together in the sample with a working title – the RF-1980;

- the "Epidemiology of cardiovascular diseases in the RF regions" (ESSE-RF) multi-center observational study, which was performed in the State Research

Нарушения липидного обмена занимают внимание медицинского сообщества уже более сотни лет, со времен Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова. За эти годы были предложены и отвергнуты различные теории развития атеросклероза, однако ведущей до сих пор остается холестеринная теория. Доказано, что с ростом в плазме крови концентрации общего холестерина (ОХС) и холестерина, входящего в состав потенциально атерогенных липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), нарастают симптомы поражения сосудистой стенки, формируются липидные бляшки и отмечается рост сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В то же время, как показывают результаты крупных международных исследований, предупредить развитие осложнений можно снижением уровня ОХС и ХС ЛПНП. Так, в мета-анализе 19 исследований, в которых было изучено влияние липидснижающих препаратов на смертность, показано статистически значимое снижение относительного риска коронарной смерти на 23%, сердечно-сосудистой смертности на 19% и смертности от всех причин на 14% [3]. Авторы делают заключение, что эффективная терапия необходима как при первичной, так и при вторичной профилактике ишемической болезни сердца. В более позднем мета-анализе (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators), основанном на результатах 27 рандомизированных исследований, показано, что снижение ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л снижает риск основных сосудистых событий приблизительно на 10 промилле в течение 5 лет [4].

В настоящее время активно обсуждаются вопросы первичной профилактики атеросклероза, когда речь идет о снижении уровней ОХС и ХС ЛПНП у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Многочисленные факторы риска способствуют развитию атеросклероза и поддерживают негативные тенденции, связанные с риском его развития. Изучение динамики уровня ОХС и холестерина в составе липопротеинов различных классов в течение длительного времени в разных популяциях или, иначе говоря, изучение естественного течения атеросклероза способствует пониманию процессов развития атеросклероза и возможного влияния новых лечебных технологий, лекарственных средств и профилактических вмешательств.

Цель настоящей работы – сравнительное изучение липидных показателей крови у лиц разного пола и возраста в популяциях Российской Федерации (РФ) и Соединенных Штатов Америки (США) в 1975-1982 и 2007-2014 гг.

Материал и методы

В работе использовали данные следующих популяционных исследований:

- выполненных в 1975-1982 гг. во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР, протокол которых опубликован ранее [6, 7], в настоящей работе эти данные были объединены в выборку с условным названием РФ-1980;

Center for Preventive Medicine at the Ministry of Health of the RF in 2012-2014 years. The study used a random systematic stratified multi-stage sample formed by the territorial principle [8]. The study was approved by the Ethics Committees of the "State Research Center for Preventive Medicine", "Centre of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov" and "Russian Cardiology Research and Production Complex". All participants of the study had signed informed consent for processing of personal data.

The data of these studies were compared with results of cross-sectional trials dealt with the civilian noninstitutionalized population of the USA: the NHANES II (1976-1980 years) and Continuous NHANES (C.NHANES, 2007-2012 years) of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) series. The studies design and methods of indices assessment had been reported in the relevant documentation provided on the National Center for Health Statistics (NCHS) of the USA Web site [9].

Age, gender, blood concentrations of TC, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), LDL-C and triglycerides (TG) were analyzed. The concentrations were compared in men and women in age groups of 25-34, 35-44, 45-54 and 55-64 years in each population study.

Statistical analysis was conducted using standard statistical methods. At the groups comparison non-parametric methods were preferred, in particular, Mann-Whitney U test was used. Mean values and standard deviations (M and SD) were also calculated.

Results and discussion

Tables 1 and 2 present results of comparison of the blood lipids indices in the populations of the RF and the USA in the end of the 2010th years and 30 years earlier, respectively.

According to the contemporary data (Table 1, the ESSE-RF and Continuous NHANES 2007-2012 studies) TC and LDL-C levels were higher in all groups of men and women above 34 years in the RF as compared to the USA; HDL-C levels were higher in the RF in men of all age groups and women under 45 years, at that women above 44 years revealed gradual change of the trend of HDL-C level distinctions on the inverse. Significantly lower levels of TG were reported in all groups in the RF.

Three decades earlier (Table 2) TC levels were not differed in men of all age groups and in women of 35-54 years in the RF as compared to the USA, women of 25-34 and 55-64 years revealed lower TC levels in the RF. Men of all age groups and women of 25-44 years had higher HDL-C levels in the RF as

- многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ» (ЭССЕ-РФ), выполненного в 2012-2014 гг. в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, в котором использовалась сформированная по территориальному принципу случайная систематическая стратифицированная многоступенчатая выборка [8]. Исследование одобрено этическими комитетами ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» и ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», информированное согласие на обработку персональных данных подписано всеми участниками данного исследования.

Сравнение проводили с данными одномоментных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): NHANES II (1976-1980 гг.) и Continuous NHANES (C.NHANES, 2007-2012 гг.). Дизайн этих исследований и методы определения показателей описаны в соответствующей документации, доступной на сайте National Center for Health Statistics (NCHS) США [9].

Анализировали возраст, пол, концентрации в крови ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ). В каждом из популяционных исследований величины показателей сравнивали у мужчин и женщин в возрастных группах 25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 лет.

Для статистического анализа использовали стандартные статистические процедуры. При сравнении групп предпочтение отдавали непараметрическим методам, в частности, использовали U-критерий Манна-Уитни. Рассчитывали также средние величины и стандартные отклонения (M и SD).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 и 2 представлены результаты сравнения показателей липидного спектра плазмы крови в популяциях РФ и США в конце 2010-х гг. и тридцатью годами ранее, соответственно.

По современным данным (табл. 1 исследования ЭССЕ-РФ и Continuous NHANES 2007-2012 гг.) в РФ по сравнению с США концентрации ОХС и ХС ЛПНП выше во всех группах мужчин и женщин старше 34 лет; концентрации ХС ЛПВП в РФ выше у мужчин во всех возрастных группах и у женщин до 45 лет, у женщин после 44 лет направленность различий по уровню ХС ЛПВП начинает с возрастом изменяться на противоположную. Отмечается статистически значимо более низкая концентрация ТГ в РФ во всех группах.

Тремя десятилетиями ранее (табл. 2) в РФ по сравнению с США концентрации ОХС не различались у мужчин во всех возрастных группах и у женщин 35-54 лет, у жен-

Table 1. Blood lipoproteins levels in the populations of the RF (ESSE-RF, 2012-2014 years) and the USA (C.NHANES, 2007-2012 years)

Таблица 1. Показатели спектра липопротеинов крови в популяциях РФ (ЭССЕ-РФ, 2012-2014 гг.) и США (C.NHANES, 2007-2012 гг.)

Age, years Возраст, лет	Index Показатель	Men / Мужчины			Women / Женщины		
		ESSE-RF ЭССЕ-РФ	C.NHANES	p	ESSE-RF ЭССЕ-РФ	C.NHANES	p
25-34	n	2,059	500		2,333	517	
	TC / ОХС	4.84±1.04	4.81±0.93	0.9	4.71±0.96	4.80±0.93	0.05
	LDL-C / ХС ЛПНП	3.00±0.88	2.90±0.82	0.03	2.76±0.85	2.77±0.80	0.5
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.29±0.32	1.19±0.32	0.0001	1.49±0.34	1.43±0.41	0.0001
	TG / ТГ	1.33±1.04	1.58±0.88	0.0001	0.99±0.59	1.31±0.74	0.0001
35-44	n	1,687	517		2,509	600	
	TC / ОХС	5.39±1.15	5.17±0.99	0.0001	5.13±0.99	5.06±1.02	0.04
	LDL-C / ХС ЛПНП	3.42±0.98	3.10±0.87	0.0001	3.13±0.89	2.94±0.89	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.31±0.34	1.20±0.35	0.0001	1.50±0.36	1.48±0.43	0.05
	TG / ТГ	1.64±1.32	1.90±1.01	0.0001	1.17±0.70	1.40±0.84	0.0001
45-54	n	2,050	538		3,842	553	
	TC / ОХС	5.55±1.17	5.20±1.06	0.0001	5.66±1.12	5.41±1.01	0.0001
	LDL-C / ХС ЛПНП	3.55±1.01	3.16±0.96	0.0001	3.57±0.99	3.16±0.88	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.28±0.34	1.21±0.33	0.0001	1.48±0.35	1.53±0.44	0.2
	TG / ТГ	1.77±1.50	1.79±0.94	0.0001	1.44±0.89	1.57±0.87	0.0001
55-64	n	2,095	490		4,472	501	
	TC / ОХС	5.46±1.15	5.01±1.04	0.0001	5.93±1.20	5.52±1.00	0.0001
	LDL-C / ХС ЛПНП	3.50±1.00	2.95±0.94	0.0001	3.79±1.04	3.21±0.88	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.30±0.33	1.27±0.36	0.005	1.44±0.34	1.53±0.45	0.0001
	TG / ТГ	1.62±1.08	1.73±0.89	0.0001	1.63±0.95	1.72±0.89	0.01

Tables 1-4 present mean values of the indices in the groups (M±SD) and significance level (p) of distinctions between the groups by the Mann-Whitney U test,

n – a number of cases in relevant age groups of men and women

Units of measurement of blood lipids are mmol/l

TC – total cholesterol, LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides

В таблицах 1-4 приведены средние величины показателей в группах (M±SD) и уровень значимости различий (p) между группами по U-критерию Манна-Уитни,

n – число наблюдений в соответствующих возрастных группах мужчин или женщин

Единицы измерения липидных показателей крови – ммоль/л

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

compared to the USA, distinctions in HDL-C levels in women of 45-64 years were statistically insignificant. The people of all RF groups had significantly lower TG levels except for women aged 55-64 years, they revealed insignificant distinctions however the trend was the same.

So, ratios of HDL-C and TG mean values in the RF and the USA in recent years and 30 years earlier were in general the same: HDL-C levels were higher and TG levels – lower in majority of age groups in the RF as compared to the USA. TC indices had worsened in the RF as compared to the USA: while in the 80th years of the 20th century TC levels were lower in the RF or distinctions were insignificant, at the present-day TC levels are higher in almost all the groups.

Over the three decades TC levels had declined and TG concentration increased in all groups in the RF, the distinctions were statistically significant (Table 3). HDL-C level changes were less uniform: men of 25-54 and women of 25-34 years had reduced HDL-C

щин 25-34 и 55-64 лет концентрации ОХС в РФ были ниже. Концентрации ХС ЛПВП в РФ были выше по сравнению с США у мужчин во всех возрастных группах и у женщин 25-44 лет, у женщин 45-64 лет различия по концентрации ХС ЛПВП статистически незначимы. Уровни ТГ были статистически значимо ниже в РФ во всех группах, кроме женщин 55-64 лет, у которых при такой же направленности различия оказались незначимыми.

Таким образом, соотношения средних величин ХС ЛПВП и ТГ в РФ и США в последние годы и 30 годами ранее в основном остались без изменений – концентрации ХС ЛПВП в РФ в большинстве возрастных групп выше, а концентрации ТГ – ниже по сравнению с США. Показатели ОХС в РФ ухудшились по отношению к США – если в 80-х годах 20 века концентрация ОХС была ниже в РФ, либо различия по этому показателю были статистически незначимы, то в настоящее время концентрация ОХС в РФ выше почти во всех группах.

За три десятилетия в РФ во всех группах снизилась концентрация ОХС и повысилась концентрация ТГ, различия

Table 2. Values of blood lipoproteins in the populations of the RF (RF-1980, 1975-1982 years) and the USA (NHANES II, 1976-1980 years)

Таблица 2. Показатели спектра липопротеинов крови в популяциях РФ (РФ-1980, 1975-1982 гг.) и США (NHANES II, 1976-1980 гг.)

Age, years Возраст, лет	Index Показатель	Men / Мужчины			Women / Женщины		
		RF-1980 РФ-1980	NHANES II	p	RF-1980 РФ-1980	NHANES II	p
25-34	n	715	95		932	120	
	TC / ОХС	5.13±0.99	5.20±0.99	0.7	4.78±0.83	5.08±1.07	0.002
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.31±0.31	1.20±0.31	0.002	1.53±0.35	1.45±0.32	0.01
	TG / ТГ	1.06±0.72	1.49±1.00	0.0001	0.85±0.45	1.22±0.63	0.0001
35-44	n	2,886	69		1,431	72	
	TC / ОХС	5.70±1.05	5.71±1.10	0.8	5.30±0.99	5.23±1.01	0.3
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.38±0.43	1.22±0.34	0.002	1.50±0.37	1.41±0.41	0.02
	TG / ТГ	1.28±0.84	1.68±0.75	0.0001	0.96±0.62	1.41±0.90	0.002
45-54	n	5,248	90		1,390	80	
	TC / ОХС	5.73±1.05	5.88±1.27	0.3	5.81±1.12	6.02±1.27	0.2
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.38±0.93	1.16±0.33	0.0001	1.46±0.35	1.47±0.38	0.7
	TG / ТГ	1.37±0.93	2.07±1.27	0.0001	1.15±0.66	1.32±0.63	0.02
55-64	n	1,971	122		1,332	138	
	TC / ОХС	5.75±1.09	5.90±1.19	0.3	6.25±1.18	6.51±1.13	0.009
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.32±0.40	1.20±0.27	0.008	1.41±0.36	1.49±0.44	0.1
	TG / ТГ	1.40±1.57	1.92±0.85	0.0001	1.42±0.72	1.55±0.80	0.2

The RF-1980 combined sample included men and women, residents of Moscow and Leningrad cities. The NHANES II groups included residents of cities with population above 3 million of people
TC – total cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides

Объединенная выборка РФ-1980 включает мужчин и женщин, проживавших в городах Москва и Ленинград. Из популяции NHANES II для данного сравнения отобраны жители городов с населением более 3 млн человек

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды

Table 3. Values of blood lipoproteins in the population of the RF in 1975-1982 years (RF-1980) and in 2012-2014 years (ESSE-RF)

Таблица 3. Показатели спектра липопротеинов крови в популяции РФ в 1975-1982 гг. (РФ-1980) и 2012-2014 гг. (ЭССЕ-РФ)

Age, years Возраст, лет	Index Показатель	Men / Мужчины			Women / Женщины		
		1975-1982	2012-2014	p	1975-1982	2012-2014	p
25-34	n	715	2,059		932	2,333	
	TC / ОХС	5.13±0.99	4.84±1.04	0.0001	4.78±0.83	4.71±0.96	0.004
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.31±0.31	1.29±0.32	0.04	1.53±0.35	1.49±0.34	0.003
	TG / ТГ	1.06±0.72	1.33±1.04	0.0001	0.85±0.45	0.99±0.59	0.0001
35-44	n	2,886	1,687		1,431	2,509	
	TC / ОХС	5.70±1.05	5.39±1.15	0.0001	5.30±0.99	5.13±0.99	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.38±0.43	1.31±0.34	0.0001	1.50±0.37	1.50±0.36	0.6
	TG / ТГ	1.28±0.84	1.64±1.32	0.0001	0.96±0.62	1.17±0.70	0.0001
45-54	n	5,248	2,050		1,390	3,842	
	TC / ОХС	5.73±1.05	5.55±1.17	0.0001	5.81±1.12	5.66±1.12	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.38±0.93	1.28±0.34	0.0001	1.46±0.35	1.48±0.35	0.2
	TG / ТГ	1.37±0.93	1.77±1.50	0.0001	1.15±0.66	1.44±0.89	0.0001
55-64	n	1,971	2,095		1,332	4,472	
	TC / ОХС	5.75±1.09	5.46±1.15	0.0001	6.25±1.18	5.93±1.20	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.32±0.40	1.30±0.33	0.5	1.41±0.36	1.44±0.34	0.001
	TG / ТГ	1.40±1.57	1.62±1.08	0.0001	1.42±0.72	1.63±0.95	0.05

TC – total cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды

Table 4. Values of blood lipoproteins in the population of the USA in 1976-1980 years (NHANES II) and in 2007-2012 years (C.NHANES)

Таблица 4. Показатели спектра липопротеинов крови в популяции США в 1976-1980 гг. (NHANES II) и 2007-2012 гг. (C.NHANES)

Age, years Возраст, лет	Index Показатель	Men / Мужчины			Women / Женщины		
		1976-1980	2007-2012	p	1976-1980	2007-2012	p
25-34	n	901	500		1,000	517	
	TC / ОХС	5.13±1.06	4.81±0.93	0.0001	4.96±1.01	4.80±0.93	0.005
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.14±0.29	1.19±0.32	0.008	1.34±0.32	1.43±0.41	0.001
	TG / ТГ	1.58±1.10	1.58±0.88	0.5	1.23±0.71	1.31±0.74	0.07
35-44	n	653	517		726	600	
	TC / ОХС	5.60±1.09	5.17±0.99	0.0001	5.33±1.20	5.06±1.02	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.12±0.30	1.20±0.35	0.0001	1.35±0.36	1.48±0.43	0.0001
	TG / ТГ	1.95±1.38	1.90±1.01	0.6	1.30±0.71	1.40±0.84	0.3
45-54	n	617	538		647	553	
	TC / ОХС	5.83±1.12	5.20±1.06	0.0001	5.99±1.20	5.41±1.01	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.12±0.30	1.21±0.33	0.0001	1.41±0.40	1.53±0.44	0.0001
	TG / ТГ	2.20±2.48	1.79±0.94	0.04	1.55±0.91	1.57±0.87	0.8
55-64	n	1,086	490		1,176	501	
	TC / ОХС	5.90±1.16	5.01±1.04	0.0001	6.41±1.25	5.52±1.00	0.0001
	HDL-C / ХС ЛПВП	1.16±0.34	1.27±0.36	0.0001	1.42±0.41	1.53±0.45	0.0001
	TG / ТГ	1.89±1.20	1.73±0.89	0.08	1.80±0.93	1.72±0.89	0.5

As distinct from Table 2 the NHANES II trial included all cases and not only residents of large cities
TC – total cholesterol, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides

В отличие от таблицы 2 в исследовании NHANES II использованы все наблюдения, а не только жителей крупных городов
ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды

level, men of 55-64 and women of 55-64 years had no changes, women aged 55-64 years revealed increased HDL-C concentration.

In the same period in the USA TC declined and HDL-C increased in all groups. TG level changes were statistically insignificant in almost all the groups (Table 4).

Mean values of serum TC began to decline in the USA since at least 1960 [10-12]. Reducing of increased TC level, which has been observed in recent years, can most likely be explained by correction of some behavioral factors, advanced awareness of lipid metabolism disorders, improved food ration with decreased consumption of trans fats and by wider use of lipid-lowering drugs (statins) [13]. Despite these improvements, cardiovascular diseases remain the most important cause of death in the USA [14].

It should be noted that reducing of LDL-C levels continued from 2001 to 2008 years [12] but stopped in 2009 and remains unchanged up to the present [15]. This plateau was seen in groups of all ages and both genders.

So, both countries had achieved decrease in TC blood level over the three decades. The USA population had demonstrated better dynamics per totality

оказались статистически значимыми (табл. 3). Динамика концентрации ХС ЛПВП менее единообразна – у мужчин 25-54 лет и женщин 25-34 лет концентрации ХС ЛПВП уменьшились, у мужчин 55-64 лет и женщин 35-54 лет сдвиги отсутствуют, у женщин 55-64 лет концентрация ХС ЛПВП увеличилась.

В США за этот же период во всех группах снизилась концентрация ОХС и повысилась концентрация ХС ЛПВП. Изменение концентрации ТГ почти во всех группах оказалось статистически незначимым (табл. 4).

Средние значения ОХС в крови в США начали снижаться, по меньшей мере, с 1960 г. [10, 11, 12]. Уменьшение повышенного уровня ОХС, наблюдаемое в последние годы, наиболее вероятно связано с коррекцией ряда поведенческих факторов, включая повышенную осведомленность о нарушениях липидного профиля, улучшением рациона питания и снижением потребления транс-жиров, а также более широким использованием липид-снижающих лекарственных средств (статинов) [13]. Несмотря на эти улучшения, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются важнейшей причиной смертности в США [14].

Следует отметить, что снижение уровней ХС ЛПВП в США продолжалось с 2001 по 2008 гг. [12], но остановилось в 2009 г., и остается практически неизменным до на-

of all the indices as compared to the RF: HDL-C level increased in all the groups (in majority of cases in Russia the changes were negative or absent), TG level remained unchanged (increased in the RF).

The above described (Table 1) advantages of the RF population as compared to the USA one (lower TG and higher HDL-C levels in majority of the groups) can be explained by significant distinctions in these indices in favor of Russia in the 80th years of the 20th century (Table 2), these advantages are not yet fully neutralized by a loss in the 30-year changes of the indices in comparison with the USA.

Conclusion

Consistent outputs were received in four large-scale samples of two different populations – the RF and the USA (RF-1980, ESSE-RF, NHANES II and Continuous NHANES). The total number of the analyzed cases was 48,974.

Systematic distinctions have been found out between the populations of the RF and the USA. The RF population revealed worse TC and LDL-C indices, better TG and partly better HDL-C values.

Both countries have achieved reduction in TC level during the three decades, cumulative dynamics of indices was better in the USA population as compared to the RF one.

Acknowledgement

The authors express gratitude to the ESSE-RF study participants for acquisition of the RF population data, used in this article.

Besides, our study had become possible due to free access to the data of the trials of the NHANES series provided by the National Center for Health Statistics (NCHS) of the USA. The authors of the article are responsible for analysis results, interpretations and conclusions, the NCHS responsibility is limited by the primary data.

The work was conducted in the frame of the State task: "Epidemiology of cardiovascular diseases in regions of the RF (ESSE-RF-prospective). Development of the system of observation for epidemiological situation concerning cardiovascular diseases and their risk factors in the RF regions (ESSE-RF-2)", identification number AAAA-A17-117070760036-6.

Disclosures. The publication of the article is supported by Pfizer, but it did not affect authors' own opinion.

стоящего времени [15]. Это плато наблюдалось для всех возрастов и обоих полов.

Таким образом, в обеих странах за три десятилетия достигнуто снижение концентрации в крови ОХС. В популяции США динамика по совокупности показателей лучше в сравнении с РФ – во всех группах повысилась концентрация ХС ЛПВП (в РФ изменения негативные или отсутствуют в большинстве случаев), концентрация ТГ осталась на прежнем уровне (в РФ повысилась).

Описанные выше (табл. 1) преимущества популяции РФ в сравнении с США (более низкий уровень ТГ и более высокая концентрация ХС ЛПВП в большинстве групп) объясняются сильными различиями в пользу РФ по этим показателям в 80-х годах XX века (табл. 2), эти преимущества еще не полностью нивелированы проигрышем в сравнении с США в тридцатилетней динамике показателей.

Заключение

Непротиворечивые выводы получены в четырех крупных выборках (РФ-1980, ЭССЕ-РФ, NHANES II и Continuous NHANES) из двух разных популяций – РФ и США. Общее число проанализированных в настоящей работе наблюдений составило 48974.

Выявлены систематические различия между популяциями РФ и США. В РФ показатели хуже по ОХС и ХС ЛПНП, лучше по ТГ, и, отчасти, лучше по ХС ЛПВП.

За три десятилетия в обеих странах достигнуто снижение ОХС, по совокупности показателей динамика лучше в популяции США в сравнении с РФ.

Благодарности

Авторы благодарят участников исследования ЭССЕ-РФ, усилиями которых были собраны российские данные, использованные в этой статье.

Кроме того, настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному the National Center for Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ (ЭССЕ-РФ-проспективное). Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в регионах РФ (ЭССЕ-РФ-2)», регистрационный номер AAAA-A17-117070760036-6.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

References / Литература

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421. doi: 01.CIR.0000052861.81153.18.
2. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Primary Care*. 2013;40(1):195-211. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.003.
3. Jain S, Vaishnavi V, Chakraborty BS. The effect of dyslipidemic drugs on mortality: A meta-analysis. *Indian Journal of Pharmacology*. 2009;41(1):4-8. doi: 10.4103/0253-7613.48878.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
5. Grundy SM. Primary prevention of cardiovascular disease with statins: assessing the evidence base behind clinical guidance. *Clinical Pharmacist*. 2016;8(2). Available at: <https://www.pharmaceutical-journal.com/research/review-article/primary-prevention-of-cardiovascular-disease-with-statin-asse-ssing-the-evidence-base-behind-clinical-guidance/20200568.article>. Checked 08.01.2018. doi: 10.1211/CP.2016.20200568.
6. Konstantinov VV, Zhukovsky GS, Timofeeva TN, et al. Ischemic heart disease, risk factors and mortality of male population: relationship to education. *Kardiologiya*. 1996;1:37-41. (In Russ.) [Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н., и др. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. *Кардиология*. 1996;1:37-41].
7. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB, et al. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1997;9:49-54. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1997;9:49-54].
8. 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.) [Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013; 6: 25-34].
9. National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx>. Checked 08.01.2018.
10. Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999-2006. *JAMA*. 2009;302(19):2104-10. doi: 10.1001/jama.2009.1672.
11. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD. 30-year trends in serum lipids among United States adults: results from the national health and nutrition examination surveys II, III, and 1999-2006. *Am J Cardiol*. 2011;107(12):1868-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.047.
12. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al. Trends in Lipids and Lipoproteins in US Adults, 1988-2010. *JAMA*. 2012;308(15):1545-54. doi: 10.1001/jama.2012.13260.
13. Hyre AD, Munter P, Menke A, et al. Trends in ATP-III-defined high blood cholesterol prevalence, awareness, treatment and control among U.S. adults. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7):548-55. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.01.03.
14. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
15. Kaufman HW, Blatt AJ, Huang X, et al. Blood Cholesterol Trends 2001-2011 in the United States: Analysis of 105 Million Patient Records. *PLoS One*. 2013;8(5):e63416. doi: 10.1371/journal.pone.0063416.

About the Authors:

Svetlana A. Shalnova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Vladimir G. Vilkov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Victoria A. Metelskaya – PhD (in Biology), Professor, Head of Department of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Diseases Risk, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Anna V. Kapustina – MD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Вилков Владимир Галикович – д.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Баланова Юлия Андреевна – к.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Капустина Анна Владимировна – с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР

Давид Васильевич Небиеридзе^{1*}, Ануш Сергеевна Сафарян¹,
Владимир Анатольевич Выгодин¹, Оксана Михайловна Драпкина¹,
Сергей Анатольевич Бойцов²

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

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения фиксированных комбинаций гидрохлоротиазид/лозартан или амлодипин/лозартан у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В наблюдательное исследование были включены 13863 взрослых пациента с АГ, которым месяц назад была по показаниям назначена терапия препаратами амлодипин/лозартан – 5/50, 10/50, 5/100, 10/100 мг, или гидрохлоротиазид/лозартан – 12,5/50, 12,5/100, 25/100 мг. В исследование включались только те пациенты, которые не достигли целевого уровня артериального давления (АД) на предшествующей терапии, или не лечились ранее. Исследование с момента начала лечения пациентов указанными препаратами продолжалось 3 мес.

Результаты. К концу исследования 79,17% пациентов достигли целевого уровня АД. Высокая эффективность лечения АГ сохранялась и при сопутствующих заболеваниях. Целевого уровня АД достигли 76,42% пациентов с ишемической болезнью сердца, 73,98% пациентов с диабетом и 78,34% пациентов – с хронической обструктивной болезнью легких. При этом по результатам опросника по 7-ми балльной шкале 93% врачей поставили максимальный балл по эффективности лечения и 97% – по безопасности лечения. За весь период лечения ни один пациент не выбыл из исследования из-за нежелательных явлений.

Заключение. Исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность лечения пациентов с АГ фиксированными комбинациями гидрохлоротиазид/лозартан и амлодипин/лозартан в реальной клинической практике. Подавляющее большинство пациентов, которых ранее лечили неэффективно или они не получали лечения, достигли адекватного контроля АД на фоне лечения фиксированными комбинациями гидрохлоротиазид/лозартан или амлодипин/лозартан.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированная комбинация, амлодипин, лозартан, гидрохлоротиазид, целевой уровень артериального давления.

Для цитирования: Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):12-20. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20

Modern Possibilities of Achieving Target Blood Pressure Level in Hypertensive Patients in Outpatient Practice: the LEADER Study Results

David V. Nebieridze^{1*}, Anush S. Safaryan¹, Vladimir A. Vygodin¹, Oksana M. Drapkina¹, Sergey A. Boytsov²

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

² National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study the efficacy and safety of the use of hydrochlorothiazide/losartan or amlodipine/losartan fixed combinations in patients with arterial hypertension (HT) in real clinical practice.

Material and methods. A total of 13,863 adult patients with HT were enrolled into the observational study. One month ago, according to the indications, they were prescribed therapy with amlodipine/losartan (5/50, 10/50, 5/100, 10/100 mg) or hydrochlorothiazide/losartan (12.5/50, 12.5/100, 25/100 mg). The study included only those patients who did not reach the target blood pressure (BP) level in previous therapy, or were not treated earlier. The study duration was 3 months.

Results. 79.17% of patients reached the target BP level by the end of the study after 3 months. High efficacy of HT treatment persisted in concomitant diseases. The target BP level was achieved in 76.42% of patients with coronary heart disease, 73.98% of patients with diabetes and 78.34% of patients with chronic obstructive pulmonary disease. According to the results of the questionnaire on a 7-point scale, 93% of doctors gave the maximum score on the treatment effectiveness and 97% – on the treatment safety. During the entire treatment period, no one patient discontinued participation in the study due to adverse events.

Conclusion. The study demonstrated high efficacy and safety of HT patients treatment with hydrochlorothiazide/losartan and amlodipine/losartan fixed combinations in real clinical practice. The majority of patients who were previously treated ineffectively or did not receive treatment achieved adequate BP control during treatment with hydrochlorothiazide/losartan or amlodipine/losartan fixed combinations.

Keywords: arterial hypertension, fixed combination, amlodipine, losartan, hydrochlorothiazide, target blood pressure level.

For citation: Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Modern Possibilities of Achieving Target Blood Pressure Level in Hypertensive Patients in Outpatient Practice: the LEADER Study Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):12-20. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-12-20

Received / Поступила: 04.12.2017

Accepted / Принята в печать: 07.12.2017

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

Несмотря на быстрое развитие кардиологии, артериальная гипертензия (АГ) до сих пор остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума и важнейшим фактором, влияющим на развитие и прогрессирование различных кардиоваскулярных событий [1-4]. АГ является основной причиной смерти в мире [5] и встречается со стандартизованной по возрасту и полу частотой от 28% в Северной Америке до 44% в европейских странах [6]. Примерно 54% всех случаев инсульта и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире связаны с повышенным артериальным давлением (АД) по результатам недавно опубликованного эпидемиологического анализа [7]. Несмотря на большое количество антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность, имеющих дополнительные органопротективные эффекты, недостаточность контроля уровня АД у пациентов остается актуальной и сейчас. Около 45,5% пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию в США, не достигают целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) [8].

В европейских странах количество пациентов, не контролируемых уровнем АД, варьирует от 59,7% в Англии до 81,3% в Испании [8], что наглядно демонстрирует существенную потребность в эффективном лечении АГ в мире. Ситуация с контролем уровня АД в Восточной Европе и Азии не сильно отличается от таковой в западноевропейских странах. Так, в России только 21,5% леченых пациентов с АГ достигают целевого уровня АД (20,5% мужчин и 22,5% женщин), а у 78,5% пациентов контроль АД остается неэффективным. Установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений удваивается при повышении уровня АД на каждые 20/10 мм рт. ст. выше «здорового» уровня (115/75 мм рт. ст.), определяя тем самым необходимость расширения и усиления мер по лечению и профилактике гипертонии в условиях рутинной клинической практики в мире в целом, и в России, в частности [9].

Согласно современным рекомендациям для повышения эффективности лечения необходимо шире использовать комбинированную терапию. Разные механизмы действия лекарственных средств, дополняющие друг друга, являются основой эффективности комбинированной терапии. Комбинированная терапия позволяет быстро добиться адекватного контроля АД, и это очень важно, поскольку часто пациенты с АГ не предъявляют жалоб, они не мотивированы на лечение. Если пациент не увидит эффекта в ближайшее время, то он лечиться не будет, таким образом, комбинированная терапия является инструментом повышения приверженности к лечению. В этой связи существенное значение имеют фиксированные ком-

бинации лекарственных средств, которые имеют много преимуществ: простой и удобный режим приема, меньшую частоту побочных эффектов, снижение стоимости лечения, и, главное, – повышение приверженности к лечению. В настоящее время существует много фиксированных комбинаций препаратов с различным механизмом действия, но выбор фиксированной комбинации при АГ зависит от конкретной клинической ситуации. С улучшением приверженности пациента к лечению появляется огромный потенциал для улучшения эффективности антигипертензивной терапии в реальной клинической практике.

В современные алгоритмы подбора терапии входят фиксированные комбинации блокатора рецепторов ангиотезина (БРА) и диуретик, БРА и антагонист кальция (АК). Комбинация БРА с диуретиком является приоритетной для лечения больных АГ при наличии хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, диабетической и недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, гипертрофии миокарда левого желудочка, метаболического синдрома, у пожилых пациентов, у больных с изолированной систолической гипертонией, а также при наличии в анамнезе кашля при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

В последние годы набирает заслуженную популярность комбинация БРА с АК. Комбинация БРА и АК имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний, и включает ИБС, гипертрофию миокарда левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемию, сахарный диабет, метаболический синдром, пожилых больных, изолированную систолическую гипертонию, кашель при приеме иАПФ. Все фиксированные комбинации БРА с АК, имеющиеся в России, содержат дигидропиридиновый АК 3 поколения – амлодипин. Последний является безусловным и бесспорным лидером своего класса и обладает огромной доказательной базой [10].

Нами было проведено исследование с целью анализа эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций гидрохлоротиазид/лозартан или амлодипин/лозартан у пациентов с АГ.

Материал и методы

В наблюдательное неинтервенционное исследование включались пациенты с АГ в возрасте старше 18 лет, с недостаточно эффективной антигипертензивной терапией или без таковой, которые подписали добровольное информированное согласие. В начале исследования были получены данные 14935 взрослых пациентов с АГ, которым врачи в соответствии с показаниями к применению и другими характеристиками

препаратов назначали терапию комбинациями препаратов амлодипин/лозартан (Лортенза®) – 5/50, 10/50, 5/100, 10/100 мг/сут или гидрохлоротиазид/лозартан 12,5/50 мг/сут (Лориста® Н), 12,5/100 мг/сут (Лориста® Н100), 25/100 мг/сут (Лориста® НД).

Критерии исключения: повышенная чувствительность к компонентам препаратов, производным сульфонида и другим вспомогательным веществам; анурия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК)<30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность, холестаз и обструктивные заболевания желчных путей; возраст до 18 лет; гипокалиемия или гиперкальциемия, резистентные к терапии; рефрактерная гипонатриемия; симптоматическая гиперурикемия/подагра; беременность, период грудного вскармливания; гемодинамически выраженный стеноз устья аорты, двусторонний стеноз сосудов почек, двусторонний стеноз магистральных артерий головы; гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; шок (включая кардиогенный шок); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД<90 мм рт. ст.); одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК<60 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Дизайн исследования. В исследование включены пациенты, которым в течение 1 мес проводилась антигипертензивная терапия изучаемыми фиксированными комбинациями, и лечащим врачом было принято решение о продолжении комбинированной антигипертензивной терапии с использованием комбинаций лозартан+гидрохлоротиазид или лозартан+амлодипин.

Решение о выборе схемы терапии принималось врачом предварительно и независимо от решения о включении пациента в данное неинтервенционное исследование.

Пациенты, включенные в исследование, либо сами приобретали Лортензу, Лористу Н, Лористу Н100, Лористу НД, либо им были предложены эти препараты (соответствующие международные непатентованные наименования и дозы) в аптечной сети. В случае недостижения целевого уровня артериального давления на назначенной терапии у врача были возможности увеличить дозировку выбранной комбинации, либо изменить лечение и использовать другую фиксированную комбинацию.

Во время визита 1 и 2 (соответственно, через 1 и 2 мес приема препаратов) при недостижении целевого АД врач проводил коррекцию терапии (увеличивал дозы в рамках назначенной фиксированной комби-

нации, либо выбирал вторую изучаемую комбинацию). На каждом из трех визитов проводилась оценка эффективности и безопасности терапии, проводимой в течение предшествующего мес (врачи заполняли соответствующий опросник). Данный опросник использовался врачами как обобщенная оценка, которая включала данные опроса, объективный осмотр пациента и показатели уровня АД.

Исследование завершалось с окончательной оценкой эффективности и безопасности в течение 3 мес. Проводился анализ лечения тех пациентов, которые посетили врача на 3-х визитах и, соответственно, принимали исследуемые препараты в течение 3 мес.

Собирались данные, полученные при проведении обследований в рамках амбулаторной медицинской практики: измерение антропометрических показателей (рост, вес) и учет выявленных ранее сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарный диабет, бронхиальная астма) и факторов риска (курение), предусмотренных медико-экономическими стандартами оказания помощи.

В исследовании не применялось никаких дополнительных методов обследования, кроме объективного обследования, включающего измерение АД по методу Короткова.

Параметром эффективности в данном исследовании была доля пациентов, достигших целевого уровня АД (согласно Рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 г., а также Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2013 г.) после 3 мес применения комбинированной терапии вышеперечисленными препаратами.

В рамках данного неинтервенционного исследования осуществлялась **оценка безопасности**: исследуемые препараты назначались и применялись в соответствии с рутинной медицинской практикой, поэтому сообщение о нежелательных явлениях (НЯ) осуществлялось согласно требованиям, предъявляемым к ведению отчетов по спонтанным сообщениям и по безопасности применения препарата у отдельных пациентов, то есть, исследователи уведомляли отдел фармакобезопасности производителя только о связанных НЯ (несерьезных и серьезных).

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась врачами по 7-ми балльной шкале (от 1 – полностью не удовлетворены эффективностью/безопасностью терапии, до 7 – полностью удовлетворены эффективностью/безопасностью терапии).

Методы статистического анализа результатов наблюдательного исследования. Анализ результатов настоящего исследования проводится с помощью пакета прикладных статистических программ SAS

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=13863)
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=13863)

Параметр	Значение
Возраст, лет	59,8±0,095
Наличие возрастного фактора риска ССЗ (>55 лет у женщин; >45 лет у мужчин), n (%)	10679 (77,03)
Женщины, n (%)	8351 (60,24)
Мужчины, n (%)	5 512 (39,76)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±0,038
Наличие абдоминального ожирения с учетом пола (≥80 см для женщин и ≥94 см для мужчин), n (%)	9478 (68,37)
Курение, n (%)	3929 (28,34)
Степень АГ, n (%)	
1	2660 (19,19)
2	7946 (57,32)
3	3257 (23,49)
Стадия гипертонической болезни, n (%)	
1	1641 (11,84)
2	8022 (57,87)
3	4200 (30,30)
Исходное САД, мм рт.ст.	164,08±0,113
Исходное ДАД, мм рт.ст.	95,72±0,072
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1603 (11,56)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5499 (39,67)
Сахарный диабет, n (%)	3488 (24,87)
Данные представлены в виде M±m, если не указано иное	
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление	

(Statistical Analysis System, SAS Institute, США) с применением алгоритмов вариационной статистики, учитывающих тип и шкалу измерений каждого показателя, как бинарного, так и «порядкового» (для которых их числовые значения являются экспертными балльными оценками).

Результаты и обсуждение

В итоговый анализ включены пациенты, прошедшие все 3 визита, и правильно заполненные анкеты (n=13863). Основные анамнестические, антропометрические и клинические параметры этих пациентов приведены в табл. 1.

Из 13863 пациентов, включенных в исследование, 1954 (14,1%) человека ранее вообще не получали антигипертензивной терапии. Подробные данные об антигипертензивной терапии пациентов за мес до начала исследования приведены в табл. 2, при этом обращает на себя внимание факт, что только 602 человека получали комбинированную терапию.

Чаще всего в начале исследования пациентам назначалась дозовая комбинация гидрохлоротиазид/лозартан 12,5/50 – 27,3%, на втором месте по ча-

Table 2. Frequency of antihypertensive drugs use before enrollment (n=13863)

Таблица 2. Частота применения антигипертензивных препаратов до включения в исследование (n=13863)

Группа препаратов	n (%)
иАПФ, n (%)	8040 (58)
в т.ч. в виде монотерапии	2706 (19,52)
БРА, n (%)	2002 (14,2)
в т.ч. в виде монотерапии	711 (5,13)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	4021 (29,01)
в т.ч. в виде монотерапии	377 (2,72)
Диуретики, n (%)	4188 (30,21)
в т.ч. в виде монотерапии	282 (2,03)
Антагонисты кальция, n (%)	3130 (22,58)
в т.ч. в виде монотерапии	436 (3,15)
Комбинированная терапия, n (%)	602 (4,34)
Ни один из 5 групп препаратов, n (%)	2276 (16,42)
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина	

сте рекомендаций оказались комбинации амлодипин/лозартан 5/50 и гидрохлоротиазид/лозартан 12,5/100.

В течение 3-х визитов прослеживалась тенденция к титрации фиксированных комбинаций до более высоких дозировок. Доля Лортензы 10/100 мг с 10%, назначенных в 1 мес терапии, увеличилась до 19% к 3-му мес лечения. Такая же динамика отмечена на дозировке Лориста® Н100: доля назначений увеличилась с 17% до 23% к 3-му мес.

Также за время исследования изменили схему лечения у 4% пациентов, которые в 1 мес терапии получали фиксированную комбинацию гидрохлоротиазид/лозартан, а на 3 мес терапии принимали фиксированную комбинацию амлодипин/лозартан.

Динамика в соотношении дозировок за время исследования приведена на рис. 1.

Результаты оценки эффективности/безопасности терапии и оценки состояния пациента на каждом визите демонстрируют хорошую переносимость приема препаратов. Нежелательные явления на 1 и 2 визите были зафиксированы только у 50 пациентов (головокружение, головная боль, ощущение «прилива» крови к коже лица, отек лодыжек), однако это не требовало отмены препаратов.

Врачи заполняли опросники на каждом из визитов. Опросники использовались в исследовании как обобщенная оценка, в основу которой входили данные опроса, объективный осмотр и показатели АД. В течение всех 3 мес исследования терапия Лористой Н и Лортензой была оценена как эффективная и безопасная у большинства пациентов. Не было зафиксировано ни одного случая отказа от терапии.

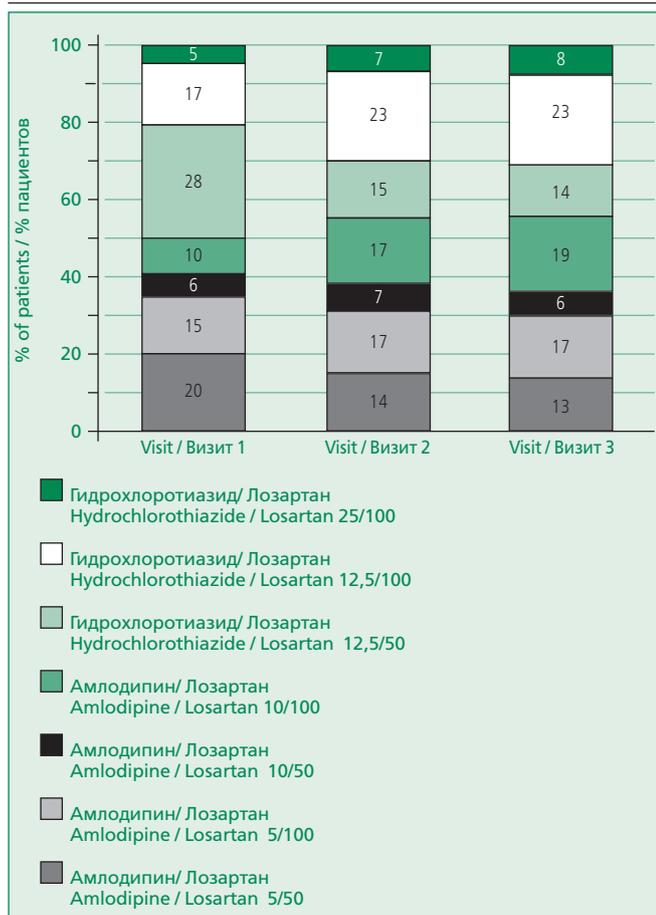


Figure 1. Distribution of doses of the fixed antihypertensive combinations at study visits

Рисунок 1. Соотношение доз исследуемых фиксированных антигипертензивных комбинаций на визитах во время исследования

С 1 по 3 мес терапии процент врачей, поставивших максимальный балл по эффективности, менялся с 56,3% до 92,7%, а безопасности – с 87,1% до 96,5%. Стоит отметить, что увеличение доли оцененной эффективности терапии коррелирует с увеличением дозировок ранее назначенной терапии. Данные опросника по эффективности и безопасности на 3-м мес терапии приведены в табл. 3.

В начале терапии среднее систолическое АД (САД) составило $164,08 \pm 0,113$ мм рт.ст.; диастолическое АД (ДАД) – $95,72 \pm 0,072$ мм рт.ст. (рис. 2). Пациенты получали терапию фиксированными комбинациями гидрохлоротиазид/лозартан или амлодипин/лозартан, а в случае не достижения целевого АД им в индивидуальном порядке подбиралась необходимая дозировка или комбинация. К 3-му мес терапии за счет титрования дозировок и коррекции лечения средние цифры САД снизились на $35,62 \pm 0,104$ мм рт.ст. (21,38%; $p < 0,001$), а ДАД – на $15,99 \pm 0,071$ мм рт.ст. (16,24%; $p < 0,001$).

Наибольшее количество пациентов за все время исследования принимали препараты: Лориста® Н100

Table 3. Subjective assessment by doctors of the efficacy and safety of the treatment at the Visit 3 according to the questionnaire (n=13863)

Таблица 3. Субъективная оценка врачами эффективности и безопасности лечения в конце исследования (визит 3) по данным опросника (n=13863)

Балл по шкале	Оценка врачами эффективности (%)	Оценка врачами безопасности (%)
1	0,09	0,1
2	0,01	0
3	0,03	0
4	0,11	0,1
5	0,62	0,3
6	6,44	3
7	92,7	96,5

1 – полностью не удовлетворены эффективностью/безопасностью терапии;
7 – полностью удовлетворены эффективностью/безопасностью терапии

– 3123 человека, Лортенза® 10/100 мг – 2594 пациента, Лортенза® 5/100 мг – 2333 пациента. Это свидетельствует о том, что большинству пациентов со 2 и 3 степенями АГ для достижения целевого уровня АД необходимы более высокие дозировки фиксированных комбинаций.

Наибольшее снижение САД за 3 мес терапии продемонстрировали следующие фиксированные комбинации: амлодипин/лозартан 10/100 мг – на $41,58 \pm 0,272$ мм рт.ст., гидрохлоротиазид/лозартан 25/100 мг – на $38,0 \pm 0,394$ мм рт.ст. и амлодипин/лозартан 5/100 мг – на $36,29 \pm 0,237$ мм рт.ст.

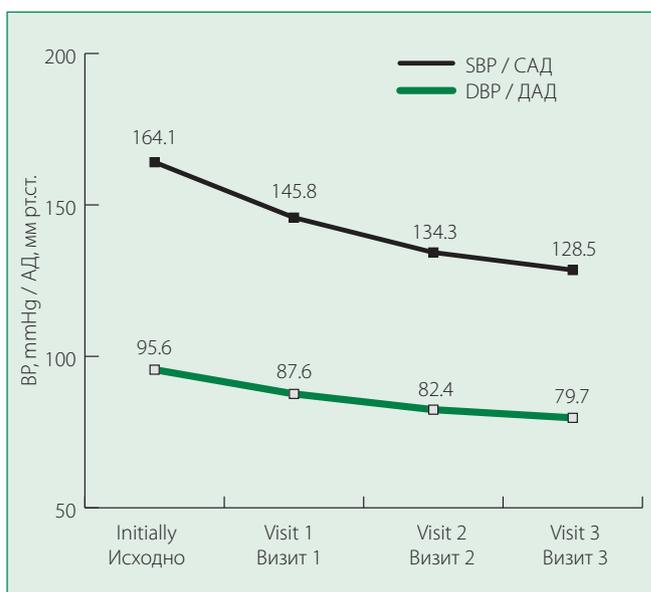


Figure 2. Changes in blood pressure during the study (n=13863)

Рисунок 2. Динамика уровня АД за время исследования (n=13863)

Table 4. The frequency of achieving the target blood pressure during the study, depending on the dose of the fixed combination

Таблица 4. Достижение целевого АД на фоне лечения фиксированными комбинациями с начала терапии до 3-го визита

Фиксированная комбинация (n=13863)	Исходно, n (%)	Визит 3, n (%)
Амлодипин/Лозартан 5/50 мг (n=1851)	169 (9,2)	1676 (90,8)
Амлодипин/Лозартан 5/100 мг (n=2333)	431 (18,5)	1902 (81,5)
Амлодипин/Лозартан 10/50 мг (n=842)	192 (22,8)	650 (77,2)
Амлодипин/Лозартан 10/100 мг (n=2594)	934 (36,0)	1660 (64,0)
Гидрохлоротиазид /Лозартан 12,5/50 мг (n=2005)	167 (8,3)	1838 (91,7)
Гидрохлоротиазид /Лозартан 12,5/100 мг (n=3123)	602 (19,2)	2530 (80,8)
Гидрохлоротиазид /Лозартан 25/100 мг (n=1106)	390 (35,3)	716 (64,8)

Если рассматривать процент достижения целевого АД (табл. 4), то получается, что большая часть этих пациентов принимала малые и средние дозировки препаратов (среди пациентов, принимавших гидрохлоротиазид/лозартан 12,5/50 мг – 91,7%, а принимавших амлодипин/лозартан 5/50 мг – 90,8%). Это можно объяснить тем, что исходные средние цифры АД у этой группы пациентов были не очень высокие, и у них можно было достичь целевого АД более низкими дозами препаратов, чем у пациентов с очень высокими цифрами АД, которым было необходимо назначать максимальные дозы препаратов. Вместе с тем, как видно из табл. 5, чем выше была дозировка препарата, тем более интенсивно снижалось АД.

На основании этих данных о снижении АД в зависимости от дозировок изучаемых препаратов можно было бы предложить алгоритм действия врачей (рис. 3).

В целом по всей группе обследованных фиксированные комбинации амлодипин/лозартан, гидрохлоротиазид/лозартан в индивидуально подобранных дозах обладают высокой гипотензивной активностью.

На рис. 4 представлены обобщенные данные по достижению и не достижению целевого уровня АД у пациентов в зависимости от мес терапии.

Динамика достижения целевых показателей АД имела стремительный рост, так, в 1-й мес терапии целевого уровня АД достигли только 19,6% пациентов, а к завершению исследования – 79,2%.

На основании полученных значимых результатов можно сделать два важных вывода:

1. Использование фиксированных комбинаций Лориста® и Лортенза® позволяют добиться целевых цифр АД у большинства пациентов (в данном исследовании – 10975 пациентов из 13863).

2. Для получения эффективного результата терапии необходима титрация назначенных доз и подбор терапии в течение не менее 3-х мес.

Важным представляется анализ данного исследования по эффективности терапии фиксированными комбинациями у пациентов с сопутствующей патологией.

Данные о пациентах с сопутствующими заболеваниями, которые приведены в табл. 1, характеризуют пациентов не только с одним сочетанным заболеванием, но и с несколькими, поэтому количество людей больше. Здесь же выделены группы именно с одной сопутствующей патологией (только ИБС, или только хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ),

Table 5. Changes in systolic and diastolic blood pressure due to the treatment with fixed combination in various doses during the study (n=13863)

Таблица 5. Динамика САД и ДАД на фоне лечения фиксированными комбинациями в различных дозировках во время исследования (n=13863)

Фиксированная комбинация	САД (мм рт.ст.)			ДАД (мм рт.ст.)		
	Исходно	Визит 3	ΔСАД	Исходно	Визит 3	ΔДАД
Амлодипин/Лозартан 5/50 мг (n=1851)	158,34	125,39	32,95±0,252	93,37	78,26	15,11±0,184
Амлодипин/Лозартан 5/100 мг (n=2333)	164,73	128,44	36,29±0,237	95,53	79,78	15,75±0,172
Амлодипин/Лозартан 10/50 мг (n=842)	164,44	129,10	35,34±0,389	95,50	79,92	15,58±0,292
Амлодипин/Лозартан 10/100 мг (n=2594)	173,69	132,11	41,58±0,272	99,78	81,42	18,36±0,180
Гидрохлоротиазид/Лозартан 12,5/50 мг (n=2005)	155,61	124,65	30,96±0,228	92,06	77,82	14,24±0,171
Гидрохлоротиазид /Лозартан 12,5/100 мг (n=3123)	162,39	128,38	34,0±0,199	95,30	79,68	15,62±0,142
Гидрохлоротиазид /Лозартан 25/100 мг (n=1106)	169,70	131,70	38,0±0,394	98,59	81,72	16,87±0,268

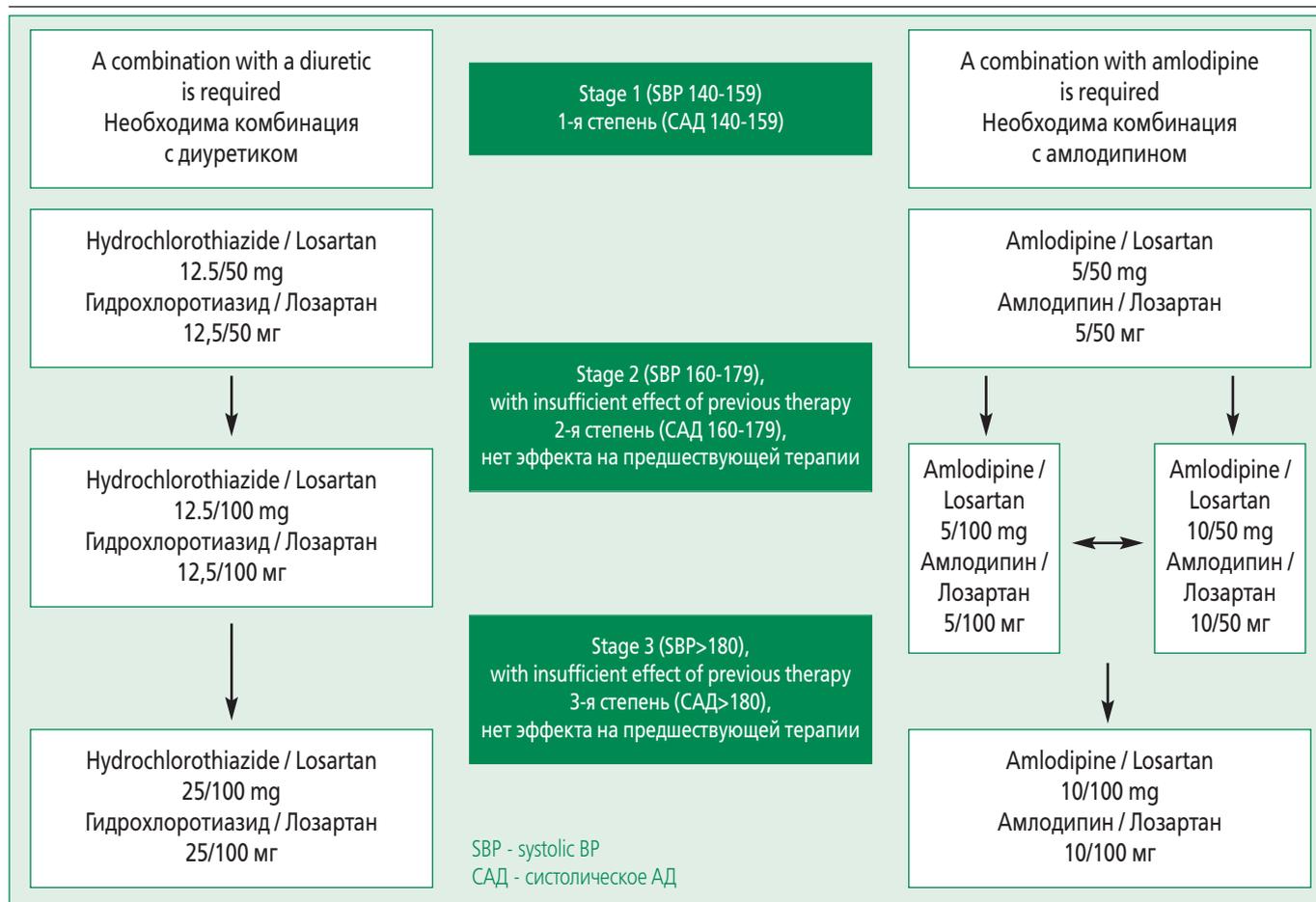


Figure 3. Tactics of combined pharmacotherapy to achieve the target blood pressure

Рисунок 3. Тактика подбора комбинированной фармакотерапии для достижения целевого уровня АД

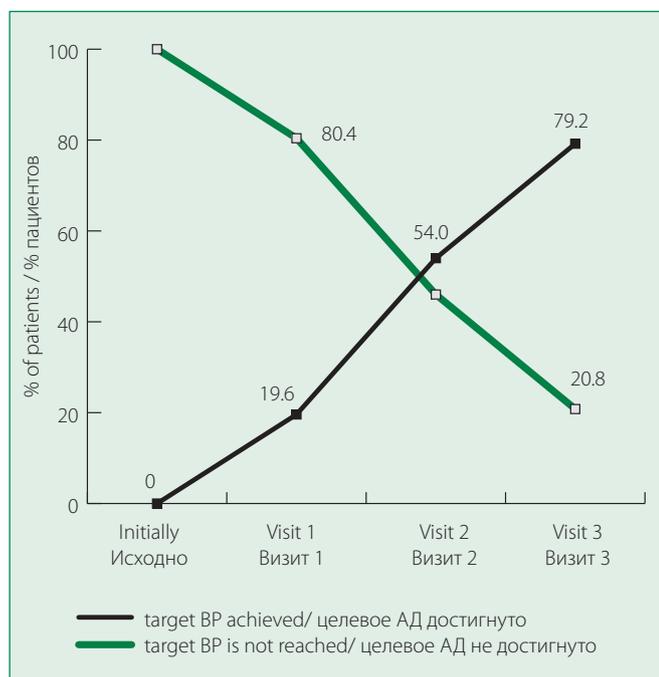


Figure 4. The frequency of achieving the target blood pressure level in patients during the study

Рисунок 4. Динамика достижения целевого уровня АД у пациентов в зависимости от месяца терапии

или только диабет). Так, только АГ имели 6179 пациентов, только АГ и ИБС – 3028, только АГ и сахарный диабет – 1445, а сочетание АГ и ХОБЛ – 614 больных. На рис. 5 и табл. 6 отражены уровни и степень снижения САД и ДАД, которые были в начале терапии и к 3 мес терапии у пациентов с АГ и сопутствующей патологией.

В итоге через 3 мес лечения 76,42% пациентов с ИБС, 73,98% пациентов с диабетом, 78,34% пациентов с ХОБЛ достигли целевых уровней АД (в целом среди всех пациентов с АГ целевой уровень АД был достигнут у 79,2% пациентов). Таким образом, достижение целевых уровней АД на фоне лечения препаратами остается таким же высоким у пациентов с сопутствующей патологией, как в целом по всей группе.

Пациенты, которые не достигли целевого уровня АД за 3 мес терапии, не являлись целью данного исследования, и их дальнейшая терапия неизвестна, такие пациенты нуждались в усилении ранее назначенной терапии с помощью титрации дозировок или использовании тройной фиксированной комбинации, или 3 свободных комбинаций.

Ценность данного исследования состоит в том, что в нем объективно показана ситуация с назначением

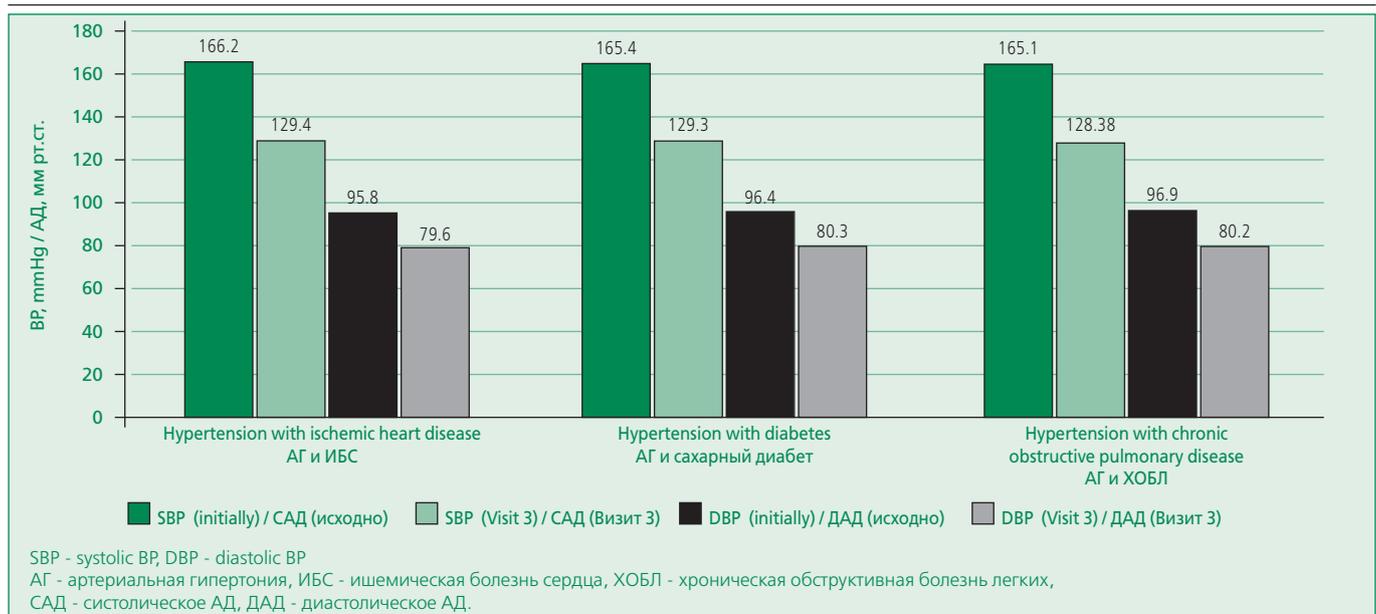


Figure 5. Changes in the level of blood pressure in hypertensive patients with concomitant diseases
Рисунок 5. Динамика уровня АД у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями

Table 6. Level of decrease in systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease or diabetes mellitus during the study

Таблица 6. Уровень снижения САД и ДАД на фоне лечения у гипертензивных пациентов с ИБС, ХОБЛ или сахарным диабетом

Параметр	Только АГ (n=6179)	Только АГ и ИБС (n=3028)	Только АГ и сахарный диабет (n=1445)	Только АГ и ХОБЛ (n=614)
ΔСАД, мм рт.ст.	33,71±0,146***	36,78±0,230***	36,04±0,311***	36,29±0,485***
ΔДАД, мм рт.ст.	15,38±0,104***	16,19±0,156***	16,12±0,223***	16,70±0,354***

***p<0,001 по сравнению с исходным уровнем АД
АГ - артериальная гипертония, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

фиксированных комбинаций амлодипин/лозартан и гидрохлоротиазид/лозартан в реальной клинической практике. Врачи назначали указанные препараты в соответствии с клинической ситуацией и корригировали терапию в случае недостижения целевого уровня АД по своему усмотрению, в их выбор никто не вмешивался. В связи с этим результаты исследования по эффективности указанных препаратов можно считать абсолютно объективными. Аналогичных работ по подобным рандомизированным неинтервенционным исследованиям такого количества дозировок фиксированных комбинаций в доступной литературе нами не найдено.

Заключение

Исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность препаратов Лортенза® и Лориста® в реальной клинической практике. Почти 80% пациентов, ранее лечившихся неэффективно, достигли целевого уровня АД на фоне антигипертен-

зивной комбинированной терапии. Процент врачей, оценивших эффективность препаратов как максимальную, составил 93%, а процент врачей, оценивших безопасность как максимальную, достиг 97%. За весь период лечения ни один пациент не выбыл из исследования из-за нежелательных явлений.

Важным результатом исследования является то обстоятельство, что применяемые в исследовании фиксированные комбинации препаратов эффективно снижали АД независимо от сопутствующей патологии. У пациентов с ИБС, ХОБЛ и диабетом цифры АД снижались так же, как и в целом по всей группе. Исследование продемонстрировало, что фиксированные комбинации амлодипин/лозартан (Лортенза®), гидрохлоротиазид/лозартан (Лориста®) являются не только эффективными, но и безопасными. Для получения эффективного результата терапии необходима титрация назначенных доз и подбор терапии в течение не менее 3-х мес.

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

Disclosures. The publication of the article is supported by KRKA, but it did not affect the study results and own opinion of the authors.

References / Литература

1. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V. et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. Cardiology. 2014;104:12. (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;104:12]. doi: 10.18565/cardio.2014.104.12
4. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Clinical recommendations). Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(1):5-31. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации). Кардиологический Вестник. 2015;10(1):5-31].
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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. 2007;25(6):1105-87. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
6. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA. 2003;289:2363-9. doi: 10.1001/jama.289.18.2363
7. Lawes C, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008;371:1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
8. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. Hypertension. 2004;43(1):10-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000103630.72812.10
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
10. Ostroumova OD, Bondarets OV, Kopchenov II, Guseva TF From the choice of an antihypertensive drug - to the selection of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift. Sistemnye Gipertenzii. 2015; 12 (4): 23-9 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Копченов И.И., Гусева Т.Ф. От выбора антигипертензивного препарата – к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм. Системные Гипертензии. 2015;12(4):23-9].

About the Authors

David V. Nebieridze – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Anush S. Safaryan – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladimir A. Vygodin – Senior Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений НМИЦПМ

Сафарян Ануш Сергеевна – к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений НМИЦПМ

Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с. лаборатории биостатистики НМИЦПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, НМИЦПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009–2010 и 2014–2015 гг.

Ольга Вилоровна Решетько, Алексей Владимирович Соколов*,
Елена Борисовна Рыкалина, Николай Викторович Фурман

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Сравнить особенности фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), находившихся на лечении в специализированном отделении одного из многопрофильных стационаров города Саратова до и после выхода Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (2012).

Материал и методы. Проведено сплошное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объектом исследования явились медицинские карты стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Сердечная недостаточность» (МКБ-10), последовательно поступавших в кардиологическое отделение многопрофильного стационара г. Саратова с 28 апреля 2009 г. по 19 января 2010 г. (n=52) и с 19 февраля 2014 г. по 20 мая 2015 г. (n=95).

Включались пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом ХСН (NYHA II-IV ФК) и ФВ ЛЖ <45%. На каждый случай заполнялась индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались клинико-демографические характеристики пациента, назначавшиеся лекарственные средства, их суточная доза, кратность, путь введения. Фармакоэпидемиологический анализ проводился для лекарственных средств, назначенных в 1-е сутки госпитализации, на 3-6 сутки пребывания пациента в стационаре (на момент стабилизации состояния пациента, которое оценивалось по уменьшению одышки и увеличению толерантности к физическим нагрузкам). Также рассматривались рекомендации, данные врачами при выписке пациентов из стационара.

Результаты. В 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. статистически значимо увеличилось число выявленных нарушений ритма и тяжелых форм артериальной гипертонии (82,1 против 77%; $p < 0,05$). В 2014-2015 гг. статистически значимо снизилась частота назначения ингибиторов АПФ (77,8 против 86,5%; $p < 0,05$), увеличилась ($p < 0,05$) частота назначения блокаторов рецепторов ангиотензина, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретиков, оральных антикоагулянтов, клопидогрела. В структуре комбинированной терапии статистически значимо снизилась частота назначения комбинации ингибитор АПФ+бета-адреноблокатор (18,9 против 26,9%; $p < 0,05$), ингибитор АПФ+бета-адреноблокатор+АМКР (22,1 против 42,3%; $p < 0,05$), увеличилась частота назначения комбинаций ингибитор АПФ+бета-адреноблокатор+АМКР+диуретик (25,2 против 11,5%; $p < 0,05$).

Заключение. Фармакотерапия ХСН в стационаре в 2014-2015 гг. соответствует рекомендациям ВНОК и ОССН четвертого пересмотра и существенно отличается от терапии ХСН в 2009-2010 гг.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, хроническая сердечная недостаточность, лечение.

Для цитирования: Решетько О.В., Соколов А.В., Рыкалина Е.Б., Фурман Н.В. Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009-2010 и 2014-2015 гг. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):21-26. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-21-26

Comparative Analysis of Hospital Pharmacotherapy of Chronic Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions in 2009-2010 and 2014-2015

Olga V. Reshetko, Alexey V. Sokolov*, Elena B. Rykalina, Nikolay V. Furman
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To compare features of pharmacotherapy of patients with chronic heart failure (CHF) with a reduced ejection fraction of the left ventricle (LV EF) who were admitted in a specialized department of the multidisciplinary hospital in Saratov before and after the publication of the Russian National Recommendations (4 revision) on the diagnosis and treatment of CHF (2012).

Material and methods. A pharmacoepidemiological retrospective study was conducted. The object of the study was the medical records of inpatients (form 003/y) with the diagnosis "Heart failure" (ICD-10), that consecutively admitted to the cardiology department of the multidisciplinary hospital in Saratov from April 28, 2009 to January 19, 2010 (n=52) and from February 19, 2014 to May 20, 2015 (n=95).

Patients over 18 years of age with diagnosis of CHF (NYHA II-IV) and LV EF <45% were enrolled into the analysis. For each patient, an individual registration card was filled in which the patient's clinical and demographic characteristics, prescribed medications, their daily dose, the frequency of administration, the route of administration were indicated. Pharmacoepidemiological analysis was carried out for the drugs prescribed at the 1st day of hospitalization, at the 3rd-6th day (the time of stabilization of the patient's condition, which was evaluated by the reduction in dyspnea and increase in the tolerance to physical loads). The recommendations given by the physicians at discharge of the patients from the hospital were also considered.

Results. In 2014-2015 years, compared to 2009-2010 years, the number of identified arrhythmias and severe forms of arterial hypertension significantly (82.1 vs 77%; $p < 0.05$) increased. In 2014-2015 the frequency of the prescriptions of ACE inhibitors decreased (77.8 vs 86.5%; $p < 0.05$). The frequency of the prescriptions of angiotensin II receptor blockers, antagonists of mineralocorticoid receptors (AMCR), diuretics, oral anticoagulants, clopidogrel increased ($p < 0.05$). In the structure of combination therapy in 2014-2015, the frequency of the prescription of the ACE inhibitor+beta-blocker and ACE inhibitor+beta-adrenoblocker+AMCR combinations decreased significantly (18.9 vs 26.9%, $p < 0.05$ and 22.1 vs 42.3%, $p < 0.05$, respectively). At the same time prescription frequency of the ACE inhibitor+beta-blocker+AMCR+diuretic combination increased (25.2 vs 11.5%, $p < 0.05$).

Conclusion. Pharmacotherapy of CHF in hospital in 2014-2015 is consistent with the Russian National Recommendations (4 revision) and is significantly different from the CHF therapy in 2009-2010.

Keywords: pharmacoepidemiology, chronic heart failure, treatment.

For citation: Reshetko O.V., Sokolov A.V., Rykalina E.B., Furman N.V. Comparative Analysis of Hospital Pharmacotherapy of Chronic Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions in 2009-2010 and 2014-2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):21-26. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-21-26

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

Received / Поступила: 23.06.2017

Accepted / Принята в печать: 29.08.2017

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является острой медико-социальной проблемой. По имеющимся данным в РФ распространенность в популяции ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 7% (7,9 млн. человек), клинически выраженной ХСН (II-IV ФК) – 4,5% (5,1 млн. человек), терминальной ХСН (III-IV ФК) – 2,1% (2,4 млн. человек) [1]. ХСН вносит существенный вклад в кардиальную коморбидность наряду с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий (ФП) у больных, наблюдающихся амбулаторно участковыми терапевтами и кардиологами [2].

Приверженность врачей современным рекомендациям при лечении ХСН позволяет существенно улучшить выживаемость пациентов [3, 4], хотя зачастую на практике она далека от оптимальной [5]. Приверженность врачей клиническим рекомендациям со временем может изменяться [6], так же, как с течением времени может меняться и «портрет» больного [7].

Терапия ХСН имеет и региональные особенности. Например, по данным исследования PARADIGM-HF частота назначений антагонистов минералокортикоидных рецепторов существенно отличалась в регионе «Центральная/Восточная Европа – Россия» от регионов «Северная Америка» и «Западная Европа». В целом наиболее современная, основанная на доказательствах терапия ХСН назначалась чаще в регионах «Северная Америка» и «Западная Европа» [8]. В азиатском регистре ХСН было также обнаружено наличие региональных различий в терапии ХСН, при этом выявлено влияние на вероятность соблюдения рекомендаций уровня дохода в том или ином регионе [9]. Данные о возможности существования региональных особенностей лечения больных ХСН получены в Европейском регистре ESC-HF Pilot и Российском регистре RUS-HFR [6, 10].

В Российской Федерации также существуют различия между регионами по показателям заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12], которые могут быть обусловлены разницей в социально-экономическом статусе регионов и, следовательно, в какой-то мере, связаны с особенностями

организации медицинской помощи населению, в том числе, и больным ХСН [6].

В связи с этим целью исследования было сравнение особенностей фармакотерапии больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), находившихся на лечении в специализированном отделении одного из многопрофильных стационаров города Саратова в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг., т.е. до и после выхода Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [1].

Материал и методы

Проведено сплошное фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование [13], основанное на анализе историй болезней (форма 003/у) пациентов с диагнозом «Сердечная недостаточность» (МКБ – I50), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из многопрофильных больниц г. Саратова с 28 апреля 2009 г. по 19 января 2010 г. и с 19 февраля 2014 г. по 20 мая 2015 г.

Была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демографические характеристики пациентов (пол, возраст); данные анамнеза; методы обследования (данные ЭКГ, эхокардиографии, рентгенография органов грудной клетки) и их результаты; проводившееся лечение; основной диагноз и сопутствующая патология; рекомендации при выписке. Критериями включения в исследование являлись: пациенты старше 18 лет, установленный диагноз ХСН (NYHA II-IV ФК), сниженная (<45%) ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ. В анализ не включались карты пациентов с острым коронарным синдромом (I20-I24 по МКБ-10), а также с ХСН I ФК по NYHA.

Фармакоэпидемиологический анализ проводился для лекарственных средств (ЛС), назначенных в 1-е сутки госпитализации, на 3-6 сутки пребывания пациента в стационаре (на момент стабилизации состояния пациента, которое оценивалось по уменьшению одышки и увеличению толерантности к физическим нагрузкам). Кроме этого, рассматривались рекомендации, данные врачами при выписке пациентов. Все

ЛС для лечения ХСН были разделены на три основные категории соответственно степени их доказанности: препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН и применяемые у всех больных; препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН и применяемые в особых клинических ситуациях; и препараты, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях, что соответствует Рекомендациям [1]. Частоту применения ЛС оценивали по основным фармакологическим группам. В работе использована применяемая в отечественных Рекомендациях шкала оценки значимости рекомендаций [1], предусматривающая классы рекомендаций (I, IIА, IIВ, III) и уровни доказанности положений (А,В,С). ЛС кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагнозы – МКБ 10.

Полученные данные обрабатывались при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Для описания количественных признаков применялась описательная статистика. Вычислялись средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения. Для сравнения качественных бинарных признаков применялся классический критерий χ^2 по Пирсону. При $p \geq 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами по частоте изучаемого признака не отклонялась. При $p < 0,05$ отклонялась нулевая гипотеза, и применялась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами по частоте изучаемого признака. Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические характеристики пациентов и данные анамнеза представлены в табл. 1.

Демографические данные пациентов с ХСН, госпитализированных в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг., были сопоставимы ($p > 0,05$).

В 2014-2015 гг. статистически значимо чаще стали регистрироваться АГ и нарушения ритма ($p < 0,05$). Среди пациентов у 80,8% в 2009-2010 гг. и у 73,7% в 2014-2015 гг. в анамнезе был перенесенный ИМ ($p < 0,05$).

Среднее количество препаратов (табл. 2), предписываемых 1 пациенту, в 2009-2010 гг. составило $5,55 \pm 0,1$, а в 2014-2015 гг. – $5,95 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

По сравнению с 2009-2010 гг. в 2014-2015 гг. статистически значимо снизилась частота назначения ингибиторов АПФ (иАПФ) при увеличении частоты назначения блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), так что в целом частота назначений иАПФ/БРА

Table 1. Demographic characteristics and data of anamnesis of patients

Таблица 1. Демографические характеристики и данные анамнеза больных

Параметр	2009-2010 гг. (n=52)	2014-2015 гг. (n=95)
Возраст, лет	62,6±1,3	62,5±1,1
Мужчины, %	63,5	63,0
Женщины, %	36,5	37,0
Артериальная гипертония, стадия 2, риск 3, %	1,9	3,2
Артериальная гипертония, стадия 3, риск 4, %	77	82,1*
Инфаркт миокарда, %	80,8	73,7*
Ожирение, %	82,7	74,7*
Ожирение 1 степени, %	42,3	25,3*
Ожирение 2А степени, %	23,1	32*
Ожирение 2Б степени, %	15,4	11,6
Ожирение 3 степени, %	1,9	6,3
Сахарный диабет II типа, %	17,3	20
Фибрилляция предсердий, %	26,9	41,0*
Желудочковая экстрасистолия, %	23,1	68,5*

* $p < 0,05$ по сравнению с противоположной группой при сравнении показателей по стационару в 2009-2010 г. и 2014-2015 гг.
 Диагнозы приводятся в соответствии с тем, как они были сформулированы в историях болезни
 Данные представлены в виде $M \pm m$, если не указано иное

существенно не изменилась (табл. 3). Статистически значимо при поступлении и при стабилизации состояния пациентов увеличилась частота назначения антиагонистов моноралокортикоидных рецепторов (АМКР) и диуретиков ($p < 0,05$).

Кроме этого, врачи стационара статистически значимо чаще стали назначать оральные антикоагулянты и клопидогрел ($p < 0,05$), при этом частота назначения нитратов снизилась ($p < 0,05$).

В 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. статистически значимо снизилась частота назначения комбинаций иАПФ+БАБ и иАПФ+БАБ+АМКР ($p < 0,05$; табл. 4). Частота назначения комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. увеличилась при поступлении и на этапе стабилизации состояния пациентов ($p < 0,05$).

Обсуждение

Несмотря на наличие большого массива данных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, показавших эффективность медикаментозной терапии на основе нейрогуморальных модуляторов (иАПФ, БРА, АМКР) в плане улучшения качества жизни и прогноза больных ХСН, наблюдалось отставание практического здравоохранения в

Table 2. Frequency of prescribing drug groups for patients

Таблица 2. Частота назначения групп лекарственных средств пациентам

Категория ЛС (класс по рекомендациям 4 пересмотра)	При поступлении		При стабилизации состояния пациента (3-6 день)		Рекомендации при выписке	
	2009-2010 гг. (n=52)	2014-2015 гг. (n=95)	2009-2010 гг. (n=52)	2014-2015 гг. (n=95)	2009-2010 гг. (n=52)	2014-2015 гг. (n=95)
ЛС, применяемые у всех больных, %						
иАПФ (I A)	86,5	77,9*	88,5	77,9*	88,5	77,9*
БРА (II A A)	5,8	13,7*	11,5	13,7	11,5	13,7
БАБ (I A)	94,2	93,7	96,1	92,6	96,1	93,7
АМКР (I A)	57,7	67,4*	65,4	68,4*	71,1	70,5
ЛС, применяемые в особых клинических ситуациях, %						
Диуретики (I C)	28,8	49,5*	26,9	46,3*	30,8	48,4*
Сердечные гликозиды (I C)	11,5	7,4	11,5	10,5	13,5	11,6
Ивабрадин (II A B)	0	1,1	0	1,1	0	2,1
ПНЖК (II A B)	0	0	0	0	0	0
Гепарин или НМГ (II A A)	25	17,9*	17,3	13,7	7,7	4,2
Оральные антикоагулянты (I A)	0	3,2	0	6,3*	1,9	8,4*
ЛС, не доказавшие влияние на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях, %						
Антиаритмики III класса (II B B)	13,5	6,3*	11,5	7,4	11,5	7,4
БКК (II B B)	9,6	8,4	11,5	9,5	13,5	12,6
Статины (II B A)	75	88,4*	86,5	88,4	94,2	91,6
АСК (II B B)	98,1	94,7	100	93,7*	94,2	93,7
Нитраты (II B B)	73,1	47,4*	78,8	47,4*	78,8	52,6*
Клопидогрел	15,4	27,4*	15,4	31,6*	19,2	36,8*
Агонисты 1 ₁ -имидазолиновых рецепторов	0	2,1	0	5,3*	0	7,4*
*p<0,05 по сравнению с противоположной группой						
ЛС – лекарственные средства, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, НМГ – низкомолекулярные гепарины, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АСК – ацетилсалициловая кислота						

реализации научных рекомендаций по лечению больных с ХСН [14]. Это заставило авторов отечественных Рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) уделить особое внимание практической направленности, важной для реальной клинической практики не только кардиологов, но и терапевтов, и врачей общей практики [1].

Полное следование клиническим рекомендациям не всегда бывает возможным по целому ряду причин, среди которых ведущее место занимает незнание врачами клинических рекомендаций и неумение их использовать. Такая ситуация приводит к необходимости оценки лечебных мероприятий в реальной практике [15].

Согласно Рекомендациям [1], начиная со II ФК ХСН, целесообразно применение тройной нейрогуморальной терапии «блокатор РААС+БАБ+АМКР». Доказано, что у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ тройная комбинация, включающая иАПФ/БРА+БАБ+АМКР, достоверно улучшает прогноз и предотвращает повторные госпитализации. При отсутствии противопо-

казаний данная комбинация должна применяться у всех пациентов ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и клинически выраженной симптоматикой. Нами обнаружено, что у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в 2014-2015 гг. комбинация иАПФ+БАБ+АМКР уступала место комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик (p<0,05), что связано с увеличением частоты назначения диуретиков и АМКР.

В Рекомендациях [1] отмечено, что нитраты могут негативно влиять на прогноз больных ХСН и затруднять применение иАПФ, т. е. снижать эффективность последних. Вероятно, рекомендации нашли понимание у практикующих врачей референтного стационара, что отразилось в статистически значимом снижении частоты назначения нитратов больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. (p<0,05).

Увеличением в течение 5 лет доли больных ХСН, у которых одновременно регистрировалась ФП, можно объяснить увеличение частоты назначения оральных антикоагулянтов в 2014-2015 гг., что оправдано с

Table 3. Structure of combined therapy of chronic heart failure in patients

Таблица 3. Структура комбинированной терапии ХСН у пациентов

Категория ЛС	При поступлении		При стабилизации состояния пациента (3-6 день)		Рекомендации при выписке	
	2009-2010 гг. (n=56)	2014-2015 гг. (n=105)	2009-2010 гг. (n=56)	2014-2015 гг. (n=105)	2009-2010 гг. (n=56)	2014-2015 гг. (n=105)
иАПФ+ БАБ	26,9	18,9*	21,1	16,8*	23,1	15,8*
иАПФ+ БАБ+диуретик	13,5	6,3*	9,6	6,3	1,9	6,3
иАПФ+ БАБ+АМКР	42,3	22,1*	38,5	25,3*	32,7	24,2*
иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик	11,5	25,2*	15,4	24,2*	27	26,3
БРА+БАБ	0	1,1	0	1,1	0	1,1
БРА+БАБ+диуретик	0	2,1	0	2,1	0	3,2
БРА+БАБ+АМКР	5,7	3,2	5,7	3,2	5,7	4,2

* $p < 0,05$ по сравнению с противоположной группой

ЛС – лекарственные средства, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

точки зрения уменьшения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций [1, 16]. Тем не менее, частота назначения оральных антикоагулянтов в 2014-2015 гг. оставалась на низком уровне (их получали примерно 1/5 пациентов), и была существенно ниже, чем в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА (88%) [17] и РИФ-ХСН (64% во всей популяции больных в исследовании) [18]. Однако следует учитывать, что нами прицельно не анализировалась ситуация с оральными антикоагулянтами, в частности, не учитывалась и не анализировалась частота наличия противопоказаний.

Таким образом, фармакотерапия ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в обследованном стационаре в 2009-2010 гг. и в 2014-2015 гг., в основном, соответствовала Национальным рекомендациям соответствующих лет [1, 19] и, в целом, была сопоставимой с данными европейских и российских регистров [4, 6, 10].

В то же время, нельзя не отметить, что наше исследование проводилось в клиническом стационаре, что могло отразиться и на приверженности врачей клиническим рекомендациям. Например, в исследовании [20] частота назначений основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН, в стационаре существенно отличалась от частоты их назначения на амбулаторном этапе, причем, назначения врачей стационара были ближе к клиническим рекомендациям (частота назначений препаратов основных групп была сопоставимой с нашим исследованием, кроме частоты назначения АМКР, которая была меньше в нашем исследовании). Результаты многоцентрового регистра больных ХСН в сочетании с ФП (РИФ-ХСН) (набор пациентов в исследование осуществлялся как в амбулаторном звене, так и в стационарах) выявили недостаточную распространенность

рекомендованной терапии ХСН [18]. По данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА ХСН в амбулаторной практике частота прогностически значимых лекарственных назначений в виде иАПФ/БРА, БАБ и их комбинаций больным ХСН в сочетании с АГ, ИБС, перенесенным ИМ была совершенно недостаточной даже при наличии двух и более обязательных показаний, и не соответствовала клиническим рекомендациям, при этом медикаментозному лечению была привержена лишь треть пациентов [21].

С выходом Рекомендаций [1] появились более четкие алгоритмы назначения комбинированной терапии у пациентов с различными функциональными классами по NYHA и у пациентов с ХСН в особых клинических ситуациях. Имеется тенденция к уменьшению использования ЛС, не доказавших влияние на прогноз при ХСН (антиаритмики III класса, статины, нитраты, антагонистов кальция) [1], что вошло в реальную практику применения препаратов врачами обследованного стационара.

Заключение

В терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в повседневной (рутинной, реальной) клинической практике обследованного стационара после выхода Рекомендаций [1] произошли изменения фармакотерапии: в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. снизилась частота назначения иАПФ, увеличилась частота назначения БРА, АМКР, диуретиков, оральных антикоагулянтов, клопидогрела. Также увеличилась частота назначения комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик, однако потребление нитратов и БКК оставалось на высоком уровне. В 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. увеличилось среднее количество ЛС при проведении комбинированной терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ с $5,55 \pm 0,1$ до

5,95±0,12. В течение 5 лет среди госпитализированных больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ существенно возросла доля лиц с фибрилляцией предсердий и тяжелыми формами АГ.

References / Литература

1. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. SEHF, RSC and RSMISIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 2013;14(7):379-472 (In Russ.) [Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472] doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860.
2. Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y. et al Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(1):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(1):4-14] doi:10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.
3. Komajda M., Laruerta P., Hermans N. et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. Eur Heart J. 2005;26:1653-9. doi:10.1093/eurheartj/ehi251.
4. De Blois J., Fagerland M.W., Grundtvig M. ESC guidelines adherence is associated with improved survival in patients from the Norwegian Heart Failure Registry. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2015;1:31-6. doi:10.1093/ehjcvp/pvu010.
5. Remme W.J. Filling the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment: still a far cry from reality. Eur J Heart Fail. 2007;9:1143-5. doi:10.1016/j.ejheart.2007.08.005.
6. Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V. et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. Kardiologija. 2015;10:5-13 (In Russ.) [Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;10:5-13] doi:10.18565/cardio.2015.10.5-13.
7. Martsevich S.Y., Semanova Y.V., Kutishenko N.P. et al. LIS-3 Register of the acute coronary syndrome: what has changed in a "portrait" of a patient and short-term outcomes of the disease compared to LIS-1 register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(1):63-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутищенко Н.П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(1):63-8] doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
8. Kristensen S.L., Martinez F., Jhund P.S. et al Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial. Eur Heart J. 2016;37:3167-74. doi:10.1093/eurheartj/ehw226.
9. Lam C.S.P., Teng T.H.K., Tay W.T. et al Regional and ethnic differences among patients with heart failure in Asia: the Asian sudden cardiac death in heart failure registry. Eur Heart J. 2016;37:3141-53. doi:10.1093/eurheartj/ehw331.
10. Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al EURO observational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
11. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Tretjakov V.V. Gradient of Mortality of Persons Aged 40-59 in Regions of the Russian Federation Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014;7-8:106-11. (In Russ.) [Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. Градиент смертности населения в возрасте 40-59 лет в субъектах Российской Федерации. Вестник РАМН. 2014;7-8:106-11].
12. Pogosova N.V., Oganov R.G., Suvorov S.V. Why cardiovascular mortality in Moscow is lower than in other regions of the Russian Federation? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(2):4-12. (In Russ.) [Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Суворов С.В. почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(2):4-12] doi:10.15829/1728-8800-2015-2-4-12.
13. Petrov V.I., ed. Applied Pharmacoeconomics. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.) [Петров В.И., редактор. Прикладная фармакоэпидемиология. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008].

About the Authors:

Olga V. Reshetko – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Alexey V. Sokolov – MD, Postgraduate Student, Chair of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Elena B. Rykalina – MD, First-Year Resident, Chair of Obstetrics and Gynecology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Nikolay V. Furman – MD, PhD, Head of Emergency Cardiology Department, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

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.

14. Ageev F.T., Danieljan M.O., Mareev V.Y., Belenkov Y.N. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: particular contingent, diagnosis and treatment on behalf of the working group research on the ЕРОНА-О-НСN. Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОА-О-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4-7.
15. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y. Modern principles of quality assessment of cardiovascular diseases treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):397-401. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Суворов А.Ю. Современные принципы оценки качества проводимого лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):397-401] doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-397-401.
16. Osmolovskaya Y.F., Romanova N.V., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. Medical Council. 2016;10:93-97. (In Russ.) [Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. Медицинский Совет. 2016;10:93-97] doi:10.21518/2079-701X-2016-10-93-97.
17. Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A. et al Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):146-54. (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.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] doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154.
18. Tereshchenko S. N., Romanova N. V., Zhiron I. V. et al Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 2016;17(6):418-26 (In Russ.) [Терещенко С. Н., Романова Н. В., Жиров И. В. и др. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинко-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):418-26] doi:10.18087/RHFJ.2016.6.2276.
19. Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. National guidelines for diagnosis and treatment of CHF (third revision). Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'. 2010;11(1):3-62. (In Russ.) [Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(1):1-62].
20. Shavarova E.K., Babaeva L.A., Padaryan S.S. et al Chronic Heart Failure: Clinical Guidelines and Real Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):631-7. (In Russ.) [Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):631-7] doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637.
21. Loukianov M.M., Kozminsky A.N., Martsevich S.Y. et al Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics, administration of ace inhibitors, angiotensin receptor blockers, -blockers and adherence to the drug therapy (data of outpatient registry RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):207-12. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинко-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):207-12] doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212.

Сведения об авторах:

Решетько Ольга Вилорвна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Соколов Алексей Владимирович – аспирант, кафедра фармакологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Рыкалина Елена Борисовна – ординатор 1-го года, кафедра акушерства и гинекологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

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

Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка

Оксана Михайловна Драпкина¹, Руслан Николаевич Шепель^{1*},
Татьяна Андреевна Деева²

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский университет). Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель. Оценить уровень лептина в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом (МС), в том числе – в сочетании с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) для определения диагностической значимости этого маркера при МС.

Материал и методы. Обследовано 43 пациента с МС, из них 33 с признаками ГЛЖ, а также 33 пациента без МС сопоставимого возраста, среди которых ГЛЖ диагностирована у 10 человек. Средний возраст пациентов в группе МС на момент включения в исследование составил $62,7 \pm 10,3$ лет, в группе контроля (без МС) – $60 \pm 14,7$ лет. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе – исследование уровня лептина в сыворотке крови.

Результаты. Пациенты двух групп имели статистически значимые отличия по размерам камер сердца, наличию признаков ГЛЖ, сократительной функции левого желудочка, толщине слоя эпикардального жира. Таким образом, ГЛЖ, увеличение размеров сердца и толщины стенок, толщины эпикардального жира, снижение фракции выброса левого желудочка, а также признаки атеросклероза аорты статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с МС по сравнению с группой без МС ($p < 0,05$). Средний уровень лептина в группе МС оказался статистически значимо выше ($41,89 \pm 33,28$ нг/мл), по сравнению с группой без МС ($17,64 \pm 16,87$ нг/мл; $p < 0,001$). При этом сывороточный уровень лептина у женщин ($38,65 \pm 29,23$ нг/мл) был статистически значимо более высоким по сравнению с мужчинами ($19,54 \pm 27,23$ нг/мл; $p = 0,006$). Выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и признаками ГЛЖ ($r = 0,294$, $p < 0,001$): при отсутствии ГЛЖ средний уровень лептина составил $21,7 \pm 4,1$ нг/мл, при наличии признаков ГЛЖ – $39,2 \pm 4,95$ нг/мл.

Заключение. Уровень лептина у больных с МС был выше, чем у пациентов без МС, а у больных с МС в сочетании с ГЛЖ выше, чем у пациентов без таковой. С увеличением уровня лептина повышается риск развития ГЛЖ.

Ключевые слова: лептин, гипертрофия миокарда левого желудочка, метаболический синдром.

Для цитирования: Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):27-33. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-27-33

Evaluation of Leptin Serum Levels in Patients with Metabolic Syndrome and Left Ventricular Myocardial Hypertrophy

Oxana M. Drapkina¹, Ruslan N. Shepel^{1*}, Tatyana A. Deeva²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

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

Aim. To study serum level of leptin in patients with the metabolic syndrome (MS), including in patients with MS in combination with left ventricular hypertrophy (LVH) to determine the diagnostic significance of this marker in MS.

Material and methods. The study involved 43 patients with MS, 33 of them with signs of LVH, and 33 patients without MS comparable age, including 10 patients with LVH. The average age of patients in the MS group at the time of inclusion into the study was 62.7 ± 10.3 years, in the control group (without MS) – 60 ± 14.7 years. All patients underwent a comprehensive examination that included the collection of complaints, study of history, physical examination, anthropometric measurements, laboratory and instrumental examination, including study of the serum level of leptin.

Results. Patients of both groups had statistically significant differences in the size of the heart chambers, the presence of LVH signs, left ventricle contractile function, the thickness of the epicardial fat layer. Thus, enlargement of the heart, thickness of the interventricular septum, posterior wall of the left ventricle, thickness of epicardial fat, reduction of ejection fraction of the left ventricle and characteristics of aortic atherosclerosis were observed significantly more often in patients with MS compared with the group without MS ($p < 0.05$). The average serum level of leptin in the MS group (41.89 ± 33.28 ng/ml) was significantly higher compared to the group without MS (17.64 ± 16.87 ng/ml), $p < 0.001$. At that women had significantly higher levels of serum leptin (38.65 ± 29.23 ng/ml) compared to males (19.54 ± 27.23 ng/ml), $p = 0.006$. A positive correlation between leptin levels and symptoms of LVH ($r = 0.294$, $p < 0.001$) was revealed: in the absence of LVH average level of leptin was 21.7 ± 4.1 ng/ml, in the presence of signs of LVH – 39.2 ± 4.95 ng/ml.

Conclusions. Leptin levels in MS patients is higher than in patients without MS, and in patients with MS associated with LVH is higher than in MS patients without LVH. As the leptin level increases, the risk of LVH increases.

Keywords: leptin, hypertrophy of the left ventricle, the metabolic syndrome.

For citation: Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A. Evaluation of Leptin Serum Levels in Patients with Metabolic Syndrome and Left Ventricular Myocardial Hypertrophy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):27-33. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-27-33

Received / Поступила: 09.08.2017

Accepted / Принята в печать: 18.09.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

r.n.shepel@mail.ru

Ожирение представляет собой одну из наиболее серьезных проблем современного общества и медицины. Ситуация усугубляется тем, что число пациентов, страдающих ожирением, неуклонно растет. В настоящее время ожирение, связываемое ранее со странами с высоким уровнем дохода, распространено также и в странах с низким и средним уровнем дохода. По статистическим данным ВОЗ с 1980 г. во всем мире число лиц, страдающих ожирением, удвоилось [1].

Рост распространенности ожирения вносит свой вклад в рост кардиоваскулярного риска популяции в целом, и не зависит от пола и возраста, расовых/этнических и социально-экономических факторов [2-3]. Долгое время жировая ткань рассматривалась как орган накопления энергетически богатых молекул – триацилглицеридов. Однако в последние два десятилетия были открыты вырабатываемые в ней биологически активные вещества, которые влияют не только на обмен адипоцитов, но и на метаболизм многих органов и тканей. В этой связи жировую ткань рассматривают как эндокринный орган, а ожирение – как заболевание, увеличивающее риск развития метаболического синдрома (МС). Последний характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, и артериальной гипертензии [4]. При таких заболеваниях, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение раньше и чаще среди других органов-мишеней происходит гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при наличии ГЛЖ возрастает в 7-9 раз, а общая смертность увеличивается в 4 раза [5]. При этом среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ, до 33% мужчин и до 21% женщин умирают в течение 5 лет [5].

Среди основных причин, ведущих к развитию ГЛЖ, особое место занимает наличие у пациента МС. В настоящее время установлено, что при наличии ожирения у больных происходит увеличение гемодинамической преднагрузки за счет роста притока крови, а увеличение периферического сопротивления в сочетании с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы и инсулинорезистентностью, активацией протромботических и провоспалительных факторов ведет к росту постнагрузки [6]. Перечисленные выше компоненты выступают основными пусковыми механизмами развития ГЛЖ у данной группы пациентов.

Учитывая доказанную связь между наличием МС, ГЛЖ и увеличением сердечно-сосудистых рисков чрезвычайно важно располагать методами ранней диагностики подобных клинических состояний.

В настоящее время установлена связь ожирения с уровнем лептина [7]. Исследования последних лет показали, что лептин принимает участие не только в процессах регуляции аппетита и пищевого поведения, но и имеет широкий спектр других эффектов, в том числе, и в сердечно-сосудистой системе [8-9]. Кроме того, все больше экспериментальных и клинических исследований указывают на возможное участие лептина в процессах ремоделирования миокарда. В частности, показано, что кардиомиоциты крыс способны синтезировать лептин и экспрессировать рецепторы к нему [10]. Кроме того, в эксперименте на крысах показано, что лептин способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов как изолированного желудочка сердца, так и при сохраненной нормальной структуре сердца [11]. У больных с сердечной недостаточностью описано повышение уровня лептина независимо от наличия ожирения [12]. У пациентов с АГ лептин оказывает влияние на развитие ГЛЖ, а концентрация лептина в крови является фактором, определяющим толщину миокарда левого желудочка у больных с АГ независимо от уровня артериального давления (АД) [13].

Таким образом, представленные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать сердце как орган-мишень для лептина. В этой связи представляет интерес возможная роль лептина в формировании ГЛЖ у больных с метаболическим синдромом.

Цель исследования – изучить уровень лептина как маркера ожирения, воспаления и фиброза в сыворотке крови у пациентов с МС, в том числе, в сочетании с ГЛЖ для определения диагностической значимости этого маркера при МС.

Материал и методы

В исследование было включено 76 пациентов, которые на основе клинических, лабораторных и инструментальных показателей были сформированы в две группы: основная группа – пациенты с МС (n=43) и контрольная группа – пациенты без МС (n=33).

Для включения пациентов в группу МС использовались основные критерии Международной Федерации по сахарному диабету (International Diabetes Federation, 2005) [14]:

1. Ожирение центрального типа (абдоминальное): объем талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин;
2. Наличие любых двух факторов из нижеперечисленных:
 - повышенный уровень триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);

- пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин);
- артериальная гипертензия (уровень систолического АД > 130 мм.рт.ст. или уровень диастолического АД > 85 мм.рт.ст.);
- повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа (кроме того, для выявления нарушения толерантности к глюкозе использовался тест с нагрузочной пробой).

Критерии не включения: давность хирургического вмешательства менее 6 мес, в том числе, аорто-коронарное шунтирование, ангиопластика; недавно перенесенные инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; врожденные и приобретенные пороки сердца; постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий; выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность; вторичные заболевания печени, приводящие к стеатозу печени (в том числе, генетические); аутоиммунные заболевания или наличие аутоиммунных маркеров; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе, гепатоцеллюлярная карцинома; заболевания системы крови; острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 мес, беременность, декомпенсация СД 2-го типа, СД 1-го типа, любые системные заболевания; психиатрические заболевания; нестабильное эндокринное заболевание (гипотиреоз, тиреотоксикоз), а также прием глюкокортикоидов; злоупотребление алкоголем (критериями исключения служили анамнез употребления алкоголя (более 20 г/сут для мужчин и 10 г/сут для женщин), стигмы употребления алкоголя, биохимические маркеры употребления алкоголя, а также при необходимости проводилось общение с родственниками пациента); прием любых лекарственных препаратов с доказанной гепатотоксичностью, в том числе, растительного происхождения за последние 6 мес.

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе – исследование уровня лептина. Кровь для гормонального исследования получали из локтевой вены натощак. Уровень лептина в сыворотке крови определялся иммуноферментным анализом с помощью наборов «Platinum ELISA» фирмы eBioscience (Австрия).

Всем пациентам проведена электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях с целью исключения признаков

ишемии миокарда, определения признаков гипертрофии миокарда, рубцовых изменений, диагностики нарушений ритма и проводимости, ЭКГ признаков электролитных расстройств и медикаментозного влияния.

Оценка диастолической функции и гемодинамики сердца проводилась с помощью аппарата Acuson Sequoia 512 с использованием секторного датчика 3V2Cs. На первом этапе эхокардиографии (ЭХОКГ) проводились стандартные измерения: толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ; массы миокарда, толщины слоя эпикардального жира (ЭЖ); конечного систолического и диастолического объема (КСО и КДО) и размеров левого желудочка; фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); ударного объема ЛЖ; размеров правого желудочка (ПЖ); систолического и диастолического давления в легочной артерии (СДЛА и ДДЛА); размеров и объема левого предсердия (ЛП), объема ЛЖ; размеров правого предсердия (ПП); размера дуги и корня аорты. Исследовалось состояние клапанного аппарата и перикарда. У всех пациентов исключалось наличие врожденных пороков сердца, дефектов перегородок сердца. Проводилась оценка зон гипокинеза. Особое внимание уделялось оценке диастолической функции.

Показатели диастолической функции ЛЖ изучались с помощью доплеровского ЭХОКГ-исследования в импульсном режиме по скорости трансмитрального диастолического потока крови. Регистрировали следующие показатели: максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (диастолу предсердий) (Е, м/сек); максимальную скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения (систолю предсердий) (А, м/сек); рассчитывали их соотношение (Е/А), максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ (Е') и максимальную скорость движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (е'). Гипертрофия миокарда левого желудочка диагностировалась при индексе массы миокарда левого желудочка > 134 г/м² для мужчин и 110 г/м² – для женщин, индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался как отношение массы миокарда левого желудочка к росту в степени.

Обработка данных проводилась с применением статистического пакета SPSS 17.0 (Statsoft Inc., США), включая параметрические и непараметрические методы. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения (M) \pm среднеквадратичное отклонение (SD) или медианы (Me) с интерквар-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметры	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=33)	p
Средний возраст, годы	62,7 ± 10,3	60 ± 14,7	0,36
Мужчины, %	41,9	33,3	0,49
Индекс массы тела, кг/м ²	33,71±6,5	23,88±2,44	<0,001
Объем талии, см	107,9±14,4	81,7±10,8	<0,001
Избыточная масса тела, %	27,9	24,2	<0,001
Ожирение (критерии ВОЗ, 1997), %		-	<0,001
1 степень	32,6		
2 степень	20,9		
3 степень	18,6		
Систолическое АД, мм рт.ст.	182± 11,1	152±29,7	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	102,3±6,6	90 ± 14,8	<0,001
Длительность АГ, годы	17,4±9,8	12,03±11,42	0,030
АГ, %			<0,001
1 степень	2,3	0	
2 степень	21	24,2	
3 степень	76,7	42,4	
Курение, %	16,3	3	0,064
ИБС, стенокардия напряжения, %			0,021
1 ФК	4,7	3	
2 ФК	69,8	51,5	
3 ФК	9,3	0	
ХСН (NYHA), %			0,002
1 ФК	0	3	
2 ФК	55,8	48,5	
3 ФК	25,6	0	
ОНМК в анамнезе, %	7,0	6,1	0,625
ИМ в анамнезе, %	32,6	6,1	0,004
Общий холестерин, ммоль/л	6,42±1,27	6,05±1,16	0,194
Триглицериды, ммоль/л	1,57±0,95	1,12±0,52	0,017
ЛПОНП, ммоль/л	0,35±0,25	0,25±0,1	0,042
ЛПНП, ммоль/л	4,6±1,16	3,6±1,02	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,24	1,47±0,28	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,59±1,64	5,05±0,6	<0,001

АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

тильным размахом 25-75 процентиля при распределении, существенно отличным от нормального. Сравнение частоты встречаемости бинарных признаков проведено с помощью критерия «хи-квадрат» или в точном решении Фишера. Средние ранги сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе взаимосвязи признаков пользовались методом анализа корреляций Пирсона (при распределении, близком к нормальному) или Спирмена (в противоположном случае).

Результаты

Основные характеристики комплексного обследования больных представлены в табл. 1.

Результаты ЭХОКГ представлены в табл. 2.

Согласно полученным результатам ГЛЖ, увеличение размеров сердца, МЖП, ЗСЛЖ, толщины ЭЖ, снижение фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ), а также ЭХО-признаки атеросклероза аорты статистически значимо чаще встречались в основной группе по сравнению с контролем.

В рамках исследования проведена оценка эхокардиографического индекса диастолической функции

Table 2. Echocardiography data in patient groups

Таблица 2. Данные ЭХОКГ в группах пациентов

Параметр	Основная группа (n=43)	Контрольная группа (n=33)	p
КДР ЛЖ, см	5,14±0,58	4,7±0,45	0,001
КСР ЛЖ, см	3,4±0,64	3,0±0,39	0,001
КДР ПЖ, см	2,84±0,41	2,61±0,34	0,012
Размер ЛП, см	3,72±0,58	3,35±0,45	0,004
ГЛЖ, %	74,4	30,4	0,001
МЖП, см	1,17±0,16	0,98±0,14	<0,001
ЗС ЛЖ, см	1,11±0,12	0,96±0,12	<0,001
ФВ ЛЖ, %	57,7±9,2	63±6,4	0,006
Диаметр корня аорты, мм	3,0±0,4	3,33±0,47	0,010
Эпикардальный жир, мм	4,67±1,72	2,66±1,15	<0,001
E, мс	0,61±0,18	0,66±0,19	0,222
A, мс	0,75±0,23	0,64±0,17	0,026
E/A	0,93±0,69	1,05±0,34	0,348
E/e	3,4±2,45	2,67±1,48	0,137
ДД ЛЖ, %	88,4	45,5	<0,001
Признаки атеросклероза аорты, %	41,9	12,1	0,004

ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ФВ – фракция выброса, ДД – диастолическая дисфункция

левого желудочка E/A (пик E соответствует фазе быстрого раннего наполнения желудочка, а относительно низкоскоростной пик A в норме имеет более низкую амплитуду и совпадает по времени с сокращением предсердий). По соотношению максимальных скоростей E/A можно судить о состоянии диастолической функции ЛЖ. Средние значения пика A в основной группе были статистически значимо выше таковых в контроле, а ранний диастолический предсердный поток (E/A) был несколько ниже у пациентов с МС (p=0,348). Выявлены статистически значимые отличия частоты диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ по 1 типу (E/A<1). Не выявлено различий по частоте нарушения функции ЛЖ по типу псевдонормализации, а рестриктивный тип диастолической функции ЛЖ не выявлен ни в одной группе. Кроме того, по соотношению максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E⁰) и максимальной скорости движения митрального фиброзного кольца в раннюю диастолу (e⁰) – E⁰/e⁰ можно определить конечное диастолическое давление ЛЖ. Соотношение E⁰/e⁰ было несколько выше у пациентов с МС (p=0,137).

По данным эхокардиографического исследования у пациентов с МС в сравнении с группой контроля статистически значимо чаще выявлялись сужение просвета аорты и признаки атеросклеротического поражения аорты.

Гипертрофия миокарда ЛЖ незначительной и умеренной степени выявлена в 25,6% случаях (n=11) в

группе МС против 15,2% (n=5) в контроле, выраженная ГЛЖ наблюдалась, соответственно, в 48,8% (n=21) и 15,2% (n=5) случаях (p<0,001). Толщина МЖП, как и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ в основной группе оказались больше по сравнению с контролем (p<0,001). Соответственно, ГЛЖ выявлялась в основной группе статистически значимо чаще. Полученные данные можно объяснить отягчающей ролью метаболических нарушений и более длительным анамнезом по АГ у пациентов с МС. Кроме того, у пациентов с ГЛЖ наблюдалось статистически значимо более низкая ФВЛЖ по сравнению с больными без таковой (57,93±8,06% против 62,62±8,4%; p=0,016). Зоны гипокинеза и умеренная дилатация ЛЖ отмечалась у 27,9% (n=12) больных в группе МС и у 6% (n=2) пациентов из группы без МС, имевших инфаркт миокарда в анамнезе с формированием зубцов Q на ЭКГ (p=0,004).

Таким образом, у пациентов группы МС по сравнению с пациентами без МС наблюдалось более выраженное ремоделирование миокарда. Это выражалось в статистически значимо большем увеличении у них размеров камер сердца и толщины их стенок, большей массе миокарда ЛЖ и утолщении слоя ЭЖ, более частом выявлении ГЛЖ, ДД ЛЖ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), что служит клиническими проявлениями фиброза миокарда.

При оценке уровня лептина удалось установить, что его средний уровень в группе пациентов с МС был ста-

статистически значимо выше ($41,89 \pm 33,28$ нг/мл) по сравнению с группой без МС ($17,64 \pm 16,87$ нг/мл; $p < 0,001$). При этом выявлен статистически значимо более высокий уровень лептина в сыворотке крови у женщин ($38,65 \pm 29,23$ нг/мл) по сравнению с мужчинами ($19,54 \pm 27,23$ нг/мл; $p = 0,006$). Определялась положительная корреляция между уровнем лептина и признаками ГЛЖ ($r = 0,294$, $p < 0,001$). При отсутствии ГЛЖ средний уровень лептина составил $21,7 \pm 4,1$ нг/мл, при наличии признаков ГЛЖ – $39,2 \pm 4,95$ нг/мл.

Обсуждение

Данные ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ожирением концентрация лептина повышается по мере прогрессирования ожирения [15-17]. Этот тезис нашел подтверждение и в нашем исследовании: средний уровень лептина в группе пациентов с метаболическим синдромом оказался статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. При этом уровень лептина сыворотки крови был выше у женщин, чем у мужчин. Эту закономерность можно объяснить тем, что жировая ткань составляет примерно 15% массы тела здоровых мужчин, и примерно 25% массы тела женщин [18]. Кроме массы жировой ткани, эта особенность связана, с одной стороны, с угнетающим эффектом андрогенов на выработку лептина у мужчин, а с другой – со стимулирующим влиянием эстрогенов у женщин.

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между повышенным уровнем лептина и риском развития ГЛЖ. Так, в одном из исследований повышенный уровень сывороточного лептина был связан с дилатацией полости ЛЖ [19]. Авторы исследования объясняли данную зависимость стимулирующим влиянием лептина на сим-

патическую нервную систему. Это, в свою очередь, ведет к серьезным сердечно-сосудистым катастрофам. Так, согласно исследованию WOSCOPS высокий уровень лептина в сыворотке крови является предиктором острых сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, потребность в реваскуляризации и смерть [20]. Лептин через стимулирующее действие на симпатическую нервную систему участвует в развитии гипертрофии левого желудочка [21].

В нашем исследовании установлено, что с увеличением концентрации лептина повышается риск развития ГЛЖ ($r = 0,29$). Таким образом, можно предположить, что лептин способен играть важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, развивающихся на фоне метаболического синдрома. По мнению некоторых авторов, лептин потенциально может увеличивать активность симпатической нервной системы, стимулировать генерацию активных форм кислорода, регулировать выработку эндотелина-1 и усиливать агрегацию тромбоцитов [22]. Эти эффекты лептина могут способствовать возникновению гипертензии, дисфункции эндотелия и гипертрофии миокарда левого желудочка, особенно у лиц с высоким индексом массы тела.

Заключение

Уровень лептина у больных с МС выше, чем у пациентов без МС, а у больных с МС в сочетании с ГЛЖ выше, чем у пациентов без признаков гипертрофии миокарда. С увеличением уровня лептина повышается риск развития ГЛЖ.

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. Drapkina O.M., Eliashevich S.O., Shepel R.N. Obesity is a risk factor for chronic noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;6:73-9. (In Russ.) [Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;6:73-9]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6.
2. Wong R.J., Chou C., Sinha S.R., et al. Ethnic disparities in the association of body mass index with the risk of hypertension and diabetes. *J Community Health*. 2014;39:437-45. doi:10.1007/s10900-013-9792-8.
3. Saydah S., Bullard K.M., Cheng Y., et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(8):1888-95. doi: 10.1002/oby.20761.
4. Russian guidelines for management of patients with metabolic syndrome (2013). Available at: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc. Checked by 11/02/2018 (In Russ.) [Российские рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (2013). Доступно на: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc. Проверено 11.02.2018].
5. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., et al. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000;35:580-6. doi: 10.1161/01.HYP.35.2.580.
6. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121:1244-63. doi: 10.1016/0002-8703(91)90694-D.
7. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. Effect of leptin on the regulation of body weight. *Serdchnaja Nedostatochnost'*. 2001;2(3):309-11. (In Russ.) [Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. *Сердечная Недостаточность*. 2001; 2(3): 309-11].
8. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60: 349-356.
9. Chearskul S., Kooptiwut S., Pummoung S., et al. Obesity and appetite-related hormones. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(11):1472-9.
10. Purdham D.M., Zou M.X., Rajapurohitam V., Karmazyn M. Rat heart is a site of leptin production and action. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:2877-84. doi: 10.1152/ajpheart.00499.2004.
11. Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res*. 2003;93:277-9. doi: 10.1161/01.RES.0000089255.37804.72.
12. Schulze P.C., Kratzsch J., Linke A., et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:33-40. doi: 10.1016/S1388-9842(02)00177-0.
13. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2006;23:789-801. doi: 10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66
14. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The Metabolic Syndrome - A new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
15. Vasyuk Yu.A., Sadulayeva I.A., Yushchuk E.N. et al. Metabolic syndrome: new aspects of the old problem. *Arterial'naja Gipertenzija*. 2007; 13 (2): 34-6. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы. *Артериальная Гипертензия*. 2007;13(2):34-6].
16. Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A. Assessment of leptin level in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(3):43-8. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Оценка уровня лептина у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(3):43-8]. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-43-48.
17. Dagogo-Jack S., Fanelli C., Paramore D., et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*. 1996;45:695-8. doi: 10.2337/diab.45.5.695.
18. Drapkina O.M., Deeva T.A., Popova I.R. Non-alcoholic fatty liver disease as an obligate sign of obesity. *Rossijskie Medicinskie Vesti*. 2012;17(4):4-10. (In Russ.) [Драпкина О.М., Деева Т.А., Попова И.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени как облигатный признак ожирения. *Российские Медицинские Вести*. 2012;17(4):4-10].
19. Abe Y., Ono K., Kawamura T., et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(5):2387-96. doi: 10.1152/ajpheart.00579.2006
20. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A., Shepherd J., Gaw A. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001; 104:3052-3056.
21. Chen M.S., Wang Y.Z., Yi Q, et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*. 2004;110:1269-75. doi: 10.1161/01.CIR.0000140766.52771.6D.
22. Correia M.L., Haynes W.G. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(2):215-23.

About the Authors:

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

Ruslan N. Shepel – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Tatyana A. Deeva – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с., отдел функциональных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦПМ

Деева Татьяна Андреевна – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование)

Сергей Владимирович Поветкин*, Юлия Владимировна Лунева

Курский государственный медицинский университет
Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Цель. Изучить терапевтическую эффективность и безопасность дженерического препарата ивабрадина в сравнении с оригинальным препаратом у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В открытое рандомизированное пилотное исследование с перекрестным дизайном было включено 20 больных стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК). Критерий включения: частота сердечных сокращений более 70 уд/мин на фоне применения бета-адреноблокаторов. Коморбидная кардиальная патология была представлена артериальной гипертензией 1-3 степени, хронической сердечной недостаточностью I-III ФК. Исходно все пациенты прошли клиническое обследование. Пациенты рандомизированы в группу 1 приема оригинального (Кораксан®, Сервье; Сердикс, Россия) или группу 2 приема дженерического (Раеном®, Гедеон Рихтер, Венгрия) препарата ивабрадина (дополнительно к проводимой терапии) в дозе 5 мг 2 р/сут. В течение последующего месяца осуществляли еженедельный контроль за состоянием больных, при необходимости, проводили коррекцию доз используемых препаратов для достижения целевых значений клинических показателей. После 4-х нед терапии в группах проводили замену препарата на сравниваемый в эквивалентных дозах, и наблюдали пациентов еще в течение 4-х нед.

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений (с $82,5 \pm 6,63$ до $66,3 \pm 6,18$ уд/мин в 1 группе и с $83,0 \pm 6,18$ до $67,6 \pm 5,97$ уд/мин во 2 группе; $p < 0,01$ для обеих групп) и артериального давления в обеих группах в течение первых 4-х нед наблюдения. Также отмечено уменьшение числа еженедельных ангинозных приступов (76,1%; $p < 0,01$) и числа принимаемых сублингвально таблеток нитроглицерина (78,0%; $p < 0,01$) в 1-й группе против 75,2% ($p < 0,01$) и 76,7% ($p < 0,01$), соответственно, во 2-й группе. Средняя суточная доза ивабрадина у пациентов 1-й группы составляла 10 мг, у больных 2-й группы – 11 мг ($p > 0,05$). Сравнение степени изменения изучаемых параметров в процессе лечения не выявило статистически значимых отличий между группами. Выполненная после 4-х нед терапии замена препаратов в каждой группе обеспечивала сохранение достигнутого эффекта лечения. В течение 8-ми нед наблюдения не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций на фоне применения изучаемых препаратов.

Заключение. Проведенное пилотное сравнительное исследование показало наличие у изучаемого дженерического препарата ивабрадина терапевтического эффекта, сопоставимого с оригинальным препаратом, однако необходимо проведение исследований на большем количестве пациентов.

Ключевые слова: ивабрадин, оригинальный препарат, дженерический препарат, стабильная стенокардия.

Для цитирования: Поветкин С.В., Лунева Ю.В. Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (сравнительное исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):34-39. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39

Study of Clinical Efficacy of Original and Generic Drugs of Ivabradine in Patients with Stable Angina (Comparative Study)

Sergey V. Povetkin*, Julia V. Luneva

Kursk State Medical University. Karla Marxa ul., 3, Kursk, 305041 Russia

Aim. To study the therapeutic efficacy and safety of generic drug of ivabradine in comparison with the original drug in patients with stable angina.

Material and methods. Patients with stable angina of II-III functional class ($n=20$) were included into an open randomized pilot study with a cross-sectional design. Inclusion criterion: heart rate >70 beats/min during the use of beta-blockers. The comorbid cardiac pathology was represented by arterial hypertension of 1-3 degrees and chronic heart failure of I-III functional class. Initially, all patients underwent a clinical examination. Patients were randomized into the Group 1 receiving the original (Coraxan®, Servier, Serdix, Russia) or Group 2 receiving generic (Raenom®, Gedeon Richter, Hungary) drug of ivabradine (in addition to ongoing therapy), 5 mg BID. During the following month, the patients were monitored weekly. If necessary, the doses of the studied drugs were adjusted to achieve the target values of clinical indicators. After 4 weeks of therapy, study drugs in groups were replaced in equivalent doses; patients were observed for another 4 weeks.

Results. A statistically significant decrease in heart rate (from 82.5 ± 6.63 to 66.3 ± 6.18 beats/minute in Group 1 and from 83.0 ± 6.18 to 67.6 ± 5.97 beats/min in the 2nd group, $p < 0.01$ for both) and in blood pressure level was found in groups during the first 4 weeks of follow-up. Besides, there was a reduction in a number of weekly anginal attacks (76.1%, $p < 0.01$) and sublingual nitroglycerin tablets (78.0%, $p < 0.01$) in Group 1 as well as in Group 2 (75.2%, $p < 0.01$ and 76.7%, $p < 0.01$), respectively. The average daily dose of ivabradine in patients of the first group was 10 mg, in patients of the second group – 11 mg ($p > 0.05$). Comparison of changes in the studied parameters during the treatment did not reveal statistically significant differences between the groups. Replacement of drugs in each group after 4 weeks of therapy ensured the preservation of the achieved effect of treatment. No adverse events were recorded during the 8-week course of treatment in both groups.

Conclusion. A pilot comparative study showed that the studied generic drug of ivabradine has a therapeutic effect comparable to the original drug, but studies with a larger number of patients are necessary.

Keywords: ivabradine, original drug, generic drug, stable angina.

For citation: Povetkin S.V., Luneva J.V. Study of Clinical Efficacy of Original and Generic Drugs of Ivabradine in Patients with Stable Angina (Comparative Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):34-39. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-39

Received / Поступила: 12.02.2018

Accepted / Принята в печать: 15.02.2018

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
Psv46@kursknet.ru

В настоящее время одним из основных направлений в антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения является использование пульсурежающих препаратов. В первую очередь, речь идет о бета-адреноблокаторах (БАБ), реже используются недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), хотя с их помощью не у всех пациентов с указанной патологией возможно достичь целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). В таких случаях дальнейшая коррекция ЧСС может быть реализована за счет дополнения терапии БАБ представителем ингибиторов If-каналов ивабрадином, или назначения последнего вместо БАБ при его непереносимости [1-3].

Важным практическим аспектом терапии больных стабильной стенокардией напряжения является выбор оригинальных или дженерических препаратов. Последние должны обладать не только фармацевтической и фармакокинетической эквивалентностью оригинальному препарату, но и должны быть сопоставимы с ним по терапевтической эффективности [4-8].

Цель исследования: провести оценку терапевтической эффективности и безопасности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В открытое рандомизированное пилотное исследование с перекрестным дизайном было включено 20 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Основным критерием включения в исследование была сохраняющаяся ЧСС более 70 уд/мин на фоне применения БАБ. Кроме вышеуказанной группы препаратов, пациенты получали: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ацетилсалициловую кислоту, статины, по показаниям – дигидропиридиновые БКК, нитраты, диуретики. Проводимая коррекция антигипертензивной и антиангинальной терапии осуществлялась короткодействующими препаратами в обеих группах пациентов и определялась клиническими показаниями. Структура используемых препаратов значимо не различалась в исследуемых группах больных. При включении пациентов в исследование оценивали также отсутствие у них противопоказаний к назначению ивабрадина.

Коморбидная кардиальная патология была представлена артериальной гипертонией (АГ) 1-3 степени у 80% больных 1-й и 90% пациентов 2-й группы; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III ФК – у 100% обследуемых лиц [9, 10].

Перед изменением схемы фармакотерапии проводили клиническое обследование больных, электрокардиографию (Schiller cardiovit AT-2), эхокардиографию (ультразвуковой сканер GE Vivid 7) с оценкой кардиогемодинамики и структурных параметров левого желудочка по общепринятой методике [11]. Для контроля антиангинального эффекта проводимой терапии использовали дневники учета количества приступов стенокардии и применявшихся для их купирования доз короткодействующих нитратов.

После завершения обследования пациентов рандомизировали в две группы приема препаратов ивабрадина. В 1-й группе дополнительно к получаемой терапии добавлялся оригинальный препарат ивабрадина (Кораксан®, Сервье; Сердикс, Россия) 5 мг 2 р/сут; у пациентов 2-й группы – дженерический препарат ивабрадина (Раеном®, Геден Рихтер, Венгрия) 5 мг 2 р/сут. В течение последующего месяца осуществляли еженедельный контроль за состоянием больных, при необходимости проводили коррекцию доз используемых антигипертензивных и антиангинальных препаратов для достижения целевых значений оцениваемых клинических показателей [1-3, 9, 10]. После 4-х нед терапии у больных 1-й группы проводили замену оригинального препарата ивабрадина на воспроизведенный в эквивалентных дозах, а во 2-й группе – наоборот, дальнейшее наблюдение проводили еще в течение 4-х нед (рис. 1). Инструментальные исследования проводили в конце каждого курса терапии изучаемыми препаратами. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводили с позиции оценки способности препарата Раеном® обеспечивать сопоставимый с оригинальным ивабрадином терапевтический эффект. Указанная задача реализовывалась в рамках тестирования гипотез: дженерический препарат способен сохранять достигнутый эффект оригинального препарата (1-я группа); дженерический препарат способен оказывать значимый терапевтический эффект, который не меняется при замене воспроизведенного препарата на оригинальный (2-я группа).

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методическими подходами [12, 13]. Сравнение дискретных величин в системе четырехпольных таблиц осуществлялось с помощью критерия χ^2 . Последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Межгрупповое сравнение параметров осуществлялось с использованием $\Delta\%$ (степень изменения показателей в процессе лечения, выраженная в процентах). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Результаты (для абсолютных количественных параметров) представлены в виде $M \pm SD$; относительные показатели выражены в процентах.

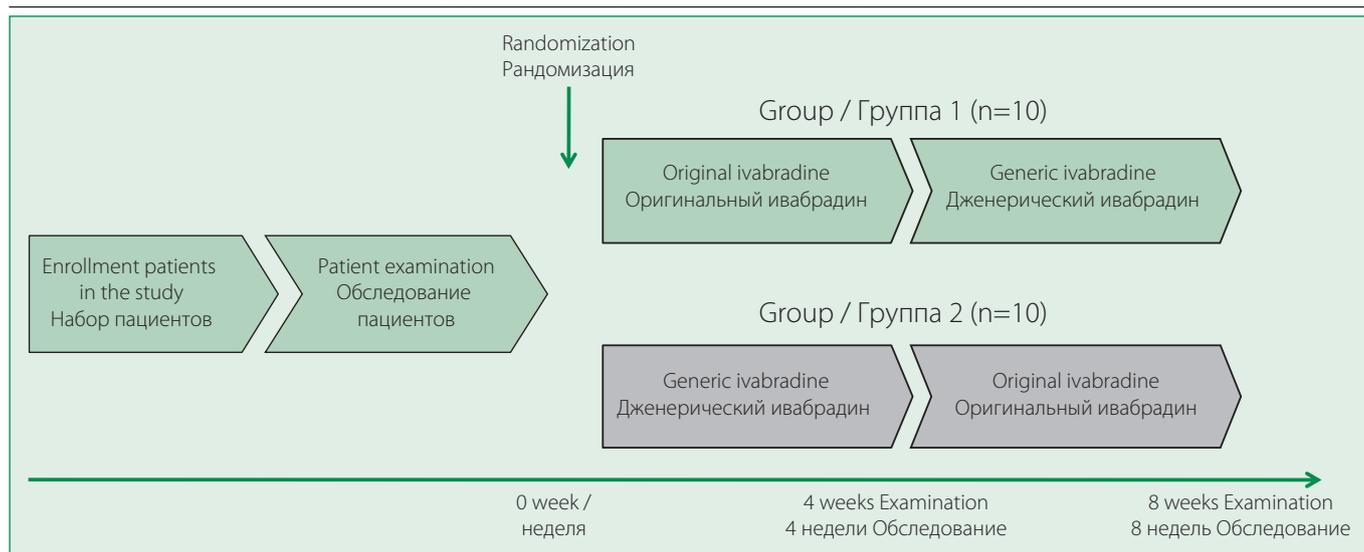


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Схема исследования

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. По основным клинико-демографическим показателям исследуемые группы больных были сопоставимы ($p > 0,05$) между собой.

Динамика АД и ЧСС в процессе проводимой фармакотерапии за время наблюдения отражена в табл. 2. В течение первого месяца наблюдения у пациентов 1-й группы зарегистрировано статистически значимое снижение ЧСС, систолического (САД) и диастолического (ДАД). Это сопровождалось статистически значимым уменьшением числа еженедельных

ангинозных приступов на 76,1% ($p < 0,01$) и числа принимаемых сублингвально таблеток нитроглицерина на 78,0% ($p < 0,01$). У пациентов 2-й группы также была зафиксирована подобная динамика исследуемых гемодинамических параметров (табл. 2). При этом отмечено значимое уменьшение частоты еженедельных приступов стенокардии на 75,2% ($p < 0,01$), и числа сублингвально принимаемых таблеток нитроглицерина на 76,7% ($p < 0,01$). Средняя суточная доза ивабрадина у пациентов 1-й группы составляла 10 мг, у больных 2-й группы – 11 мг ($p > 0,05$). Сравнение степени изменения изучаемых параметров в процессе лечения не выявило статистически значимых отличий между наблюдаемыми группами пациентов.

Замена оригинального ивабрадина на дженерический в общей схеме терапии больных 1-й группы, так же, как и смена препаратов во 2-й группе, не привела к статистически значимому ($p > 0,05$) изменению достигнутого уровня оцениваемых параметров (табл. 2).

Как в 1-й, так и во 2-й группах пациентов выполненная замена препаратов обеспечивала сохранение достигнутой в первые 4 нед наблюдения степени уменьшения частоты приступов стенокардии и количества принимаемого сублингвального нитроглицерина.

Фракция выброса левого желудочка у обследованных больных статистически значимо не изменялась ($p > 0,05$; табл. 2).

Более выраженная динамика отмечалась в отношении минутного объема крови в 1-й и во 2-й группах исследуемых пациентов (табл. 2). Различия между значениями минутного объема крови, оцениваемые в динамике в каждой группе, не достигли статистической значимости из-за небольшого количества паци-

Table 1. Comparative characteristics of the study groups of patients

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп больных

Показатели	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=10)
Мужчины, n (%)	6 (60)	5 (50)
Возраст, лет	58,4±9,19	60,1±9,44
Стенокардия II ФК, n (%)	5 (50)	4 (40)
Стенокардия III ФК, n (%)	5 (50)	6 (60)
АГ 1 степени, n (%)	2 (20)	3 (30)
АГ 2 степени, n (%)	3 (30)	4 (40)
АГ 3 степени, n (%)	3 (30)	2 (20)
ХСН I ФК, n (%)	1 (10)	0
ХСН II ФК, n (%)	5 (50)	7 (70)
ХСН III ФК, n (%)	4 (40)	3 (30)
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (10)	1 (10)

$p > 0,05$ для всех сравниваемых характеристик
 ФК – функциональный класс, АГ – артериальная гипертензия,
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Table 2. Changes in blood pressure and heart rate in groups

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС в группах

Параметр	1 группа (n=10)			2 группа (n=10)		
	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед
ЧСС, уд/мин	82,5±6,63	66,3±6,18**	65,9±5,74	83,0±6,18	67,6±5,97**	66,7±5,92
САД, мм рт.ст.	150,5±26,1	132,3±15,0**	130,5±14,7	147,5±17,6	133,5±13,5*	132,1±13,4
ДАД, мм рт.ст.	85,7±16,9	75,0±8,16*	73,7±8,16	86,6±14,	77,3±7,94*	75,8±7,06
ФВ ЛЖ, %	54,7±10,9	57,2±11,0	58,5±11,2	53,4±9,35	54,8±9,11	55,6±8,57
Минутный объем крови, л/мин	4,37±1,40	3,81±1,30	3,74±1,07	4,15±1,29	3,69±1,24	3,58±1,19

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с предыдущим значением в той же группе
 ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ентов. Структурные параметры левого желудочка (толщина стенок, индекс массы миокарда) в каждой из групп значимо не изменялись ($p>0,05$) за весь период наблюдения. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по степени изменения указанных показателей зарегистрировано не было.

В течение 8-ми нед наблюдения не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций на фоне применения препаратов Кораксан® и Раеном®.

Обсуждение

Наличие на фармацевтическом рынке большого числа дженерических лекарственных средств аргументировано, с одной стороны, достаточно высокой стоимостью оригинальных препаратов, с другой – относительно невысокой покупательной способностью населения [6-8]. В связи с этим проблема эффективности и безопасности дженерических препаратов остается актуальной на сегодняшний день. Это обусловлено тем, что, оценивая сопоставимость воспроизведенного и оригинального препаратов, следует учитывать фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность. Последний компонент является важным как с практической точки зрения, так и с позиций законодательства [5]. Исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов ставит своей целью оценку наличия равнозначных показателей эффективности и безопасности изучаемых препаратов.

Рассматривая подходы к фармакотерапии стабильной стенокардии и пути ее оптимизации, экспертное сообщество позиционирует в качестве препаратов выбора бета-адреноблокаторы, а в случае их непереносимости или недостаточной эффективности – пульсурежающие БКК или ингибитор If-каналов – ивабрадин [1]. Последний в ряде работ исследовался в сопоставлении с вышеуказанными группами средств, или оценивалась его безопасность у пациентов с коморбидной патологией. При этом авторами от-

мечалась эквивалентность фармакодинамических эффектов оригинального ивабрадина и отдельных представителей БАБ, БКК, а также хорошая переносимость и безопасность препарата [14-18]. Кроме того, в некоторых работах были выявлены дополнительные опосредованные эффекты ивабрадина, в частности, положительное влияние на эластичность сосудов, эндотелиальную дисфункцию, способность оказывать профилактическое действие в отношении антрациклиновой кардиотоксичности [19-21].

Появление на отечественном фармацевтическом рынке воспроизведенных препаратов ивабрадина актуализирует проведение исследований по сравнительной оценке терапевтической эквивалентности дженериков и оригинального препарата. В выполненном пилотном исследовании были получены сопоставимые пульсурежающий и антиангинальный эффекты препаратов Раеном® и Кораксан® в составе комплексной фармакотерапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Эквивалентность фармакодинамических эффектов регистрировалась как при сравнении исследуемых групп между собой при инициальном назначении изучаемых препаратов, так и в каждой группе, в процессе смены одного препарата на другой. Статистически значимого влияния изучаемых препаратов на морфофункциональные параметры левого желудочка получено не было, что, вероятно, обусловлено небольшим числом пациентов и относительно непродолжительным периодом наблюдения. Последние факторы диктуют рациональность проведения бóльших по числу включенных пациентов исследований для подтверждения полученных результатов и оценки наличия у дженерических препаратов сопутствующих фармакодинамических эффектов, выявленных при проведении ряда работ по изучению оригинального ивабрадина.

Заключение

Таким образом, проведенное пилотное исследование показало наличие у препарата Раеном® (Гедеон

Рихтер, Венгрия) сопоставимого с оригинальным препаратом терапевтического эффекта. Учитывая, что исследование было проведено у небольшого числа больных, для дальнейшего изучения терапевтической эквивалентности препарата Раеном® необходимо проведение последующих исследований на большем количестве пациентов.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является малый объем выборки, что может оказывать влияние на силу полученных данных.

Оценка терапевтической эквивалентности дженерического ивабрадина по отношению к оригинальному реализовывалась путем тестирования гипотез: 1) дженерический препарат способен сохранять достигнутый эффект оригинального препарата (1-я группа); 2) дженерический препарат способен оказывать значимый терапевтический эффект, который достоверно не меняется при замене воспроизведенного препарата на оригинальный (2-я группа).

Принимая во внимание вышеизложенное, сочли возможным не использовать классический перекрестный дизайн, предусматривающий «отмывочный пе-

риод». Последний не реализовывался и внутри сформированных параллельных групп, т.к. проверяемые гипотезы допускали непосредственную смену одного препарата на другой. С учетом вышеуказанного гипотетическое наслаение эффектов могло быть в обеих группах, что нивелирует теоретическую погрешность сравнения, хотя и не исключает влияния на полученные результаты.

Проводимая коррекция антигипертензивной терапии осуществлялась в обеих группах больных, диктовалась клиническими показаниями, была сопоставима по характеру (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, дигидропиридиновые БКК, диуретики) в обеих группах. Следовательно, соблюдение вышеуказанных методических аспектов позволяет рассматривать группы и результаты как сопоставимые.

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

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

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical guidelines (2013). Available at: https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnosis_and_treatment_of_chronic_ischemic_heart_disease.docx. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ.) [Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации (2013). Доступно на: https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnosis_and_treatment_of_chronic_ischemic_heart_disease.docx. Проверено 18.02.2018].
2. Instruction (information for specialists) on the medical use of the preparation Coraxan®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=кораксан>. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ.) [Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Кораксан®. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=кораксан>. Проверено 18.02.2018].
3. Instruction (information for specialists) on the medical use of the preparation Raenom®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=раеном>. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ.) [Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Раеном®. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=раеном>. Проверено 18.02.2018].
4. Evaluation of bioequivalence of medicines. Methodical instructions. Moscow: MHSDF; 2008. (In Russ.) [Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания М.: МЗСР РФ; 2008].
5. Federal Law of 12 April 2010 N 61-FZ "On the circulation of drugs". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Checked by Feb 12, 2018. (In Russ.) (Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Проверено 12.02.2018].
6. Kutishenko N.P., Martsevich C.Y., Vashurina V.I. What is therapeutic equivalence of a generic drug (generic) and how to prove it. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):241-5. (In Russ.) [Кутышенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(2):241-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
7. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interchangeability. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2009;4:48-51. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. *Вестник Росздравнадзора*. 2009;4:48-51].
8. Sokolov A.V., Kukes V.G., Buniatian N.D. et al. Therapeutic equivalence, bioequivalence and interchangeability of medicinal products. *Vrach*. 2015;10:32-5. (In Russ.) [Соколов А.В., Кукес В.Г., Бунятян Н.Д. и др. Терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность и взаимозаменяемость лекарственных средств. *Врач*. 2015;10:32-5].
9. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Clinical recommendations). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;(1):5-30 (In Russ.) (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации). *Кардиологический Вестник*. 2015;(1):5-30].
10. National recommendations for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2013;14(7):379-472. (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379-472].
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography*. 2006;7:79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014
12. Borovikov V.P., Borovikov I.P. *Statistica. Statistical analysis and data processing in a Windows*. Moscow: Filin; 1998. (In Russ.) [Боровиков В.П., Боровиков И.П. *STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.: Филин; 1998].
13. Glantz AC. *Primer of Biostatistics*. 7 ed. New York: McGRAW-HILL; 2011.
14. Kurbanov R.D., Kang A.O., Bikmetova F.M., Shek A.B. Efficacy and safety of ivabradine and bisoprolol in patients with coronary heart disease: results of an open comparative randomized study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):536-42. (In Russ.) [Курбанов Р.Д., Кан А.О., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Эффективность и безопасность ивабрадина и бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(5):536-42].
15. Magnitskaya O.V., Malakhov A.I., Likhodeyeva Y.V., Podolskaya A.N. Comparative effectiveness of Procoralan (ivabradine) and isoptin SR (verapamil SR) in patients with ischemic heart disease on the background of broncho-obstructive diseases. *Vestnik VolGМУ*. 2010;3(35):33-6. (In Russ.) [Магницкая О.В., Малахов А.И., Лиходеева Ю.В., Подольская А.Н. Сравнительная эффективность кораксана (ивабрадина) и изоптина СР (верапамила СР) у больных ишемической болезнью сердца на фоне бронхообструктивных заболеваний. *Вестник ВолГМУ*. 2010;3(35):33-6].
16. Hamayeva A.A., Belyaev F.I., Kerzina L.V. et al. Treatment with ivabradine in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2012;1:15-9. (In Russ.) [Хамаяева А.А., Беляев Ф.И., Керзина Л.В. и др. Лечение ивабрадином пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2012;1:15-9].
17. Komissarenko I.A., Samsonova N.G. Evaluation of the effectiveness and tolerance of ivabradine (coraxan) in patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome. *Effektivnaja Farmakoterapija*. 2013;43:22-7. (In Russ.) [Комиссаренко И.А., Самсонова Н.Г. Оценка эффективности и переносимости ивабрадина (кораксана) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. *Эффективная Фармакотерапия*. 2013;43:22-7].
18. Sudgaeva O.A. Various approaches to the optimal medical therapy of stable angina with the use of ivabradine (coraxan). *Meditsinskie Novosti*. 2016;5:17-22. (In Russ.) [Суджаева О.А. Различные подходы к оптимальной медикаментозной терапии стабильной стенокардии с использованием ивабрадина (кораксан). *Медицинские Новости*. 2016;5:17-22].

19. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L. et al. Possibilities of Ivabradine, a Selective Inhibitor of Ion f-Channels of Sinus Node, in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):184-90. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Несеветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):184-90. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190].
20. Pribylov S.A., Aliullin R.A., Shabanov E.A. et al. The effect of ivabradine on indices of pulmonary and cardiac hemodynamics and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease in combination with COPD in outpatient conditions. *Chelovek i ego Zdorov'e*. 2011;3:126-32. (In Russ.) [Прибылов С.А., Алиуллин Р.А., Шабанов Е.А. и др. Влияние кораксана на показатели легочной и сердечной гемодинамики и эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ в поликлинических условиях. *Человек и его Здоровье*. 2011;3:126-32].
21. Mikhin, V.P., Avdeeva N.N. The effect of ivabradine on the elasticity of the vessels, the combination of chronic coronary artery disease with arteriosclerosis obliterans of the lower extremities. *Vrach*. 2012;9:53-60. (In Russ.) [Михин В.П. Авдеева Н.Н. Влияние кораксана на эластичность сосудов при сочетании хронической ИБС с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. *Врач*. 2012;9:53-60].

About the Authors:

Sergey V. Povetkin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University

Julia V. Luneva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University

Сведения об авторах:

Поветкин Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет

Лунева Юлия Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет

Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА)

Михаил Михайлович Лукьянов^{1*}, Сергей Юрьевич Марцевич¹, Сергей Степанович Якушин², Александр Николаевич Воробьев², Кристина Геннадьевна Переверзева², Александр Васильевич Загребельный¹, Владимир Валентинович Якусевич³, Владимир Владимирович Якусевич³, Татьяна Александровна Гомова⁴, Марат Нафизович Валиахметов⁴, Вадим Петрович Михин⁵, Юлия Вениаминовна Масленникова⁵, Марина Арслановна Бичурина¹, Людмила Алексеевна Мацкевич¹, Екатерина Николаевна Белова¹, Владислав Георгиевич Кляшторный¹, Егор Викторович Кудряшов¹, Александр Дмитриевич Деев¹, Оксана Михайловна Драпкина¹, Сергей Анатольевич Бойцов⁶

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

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

³ Ярославский государственный медицинский университет Россия, 150000, Ярославль, Революционная ул., 5

⁴ Тульская областная клиническая больница. Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

⁵ Курский государственный медицинский университет. Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. В рамках регистров РЕКВАЗА оценить у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянтную терапию варфарином, наличие данных о показателе международного нормализованного отношения (МНО) и достижении его целевых значений в амбулаторной и госпитальной практике.

Материал и методы. В рамках амбулаторных регистров РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП – Ярославль, а также госпитальных регистров РЕКВАЗА ФП (Москва, Курск, Тула) у 817 больных с ФП и назначенной антикоагулянтной терапией варфарином (46,9% мужчин, возраст 68,5±9,6 лет) проанализированы данные о наличии контроля показателя МНО и частоте достижения его целевых значений на амбулаторном и госпитальном этапах.

Результаты. Показатель МНО определялся у 689 (84,3%) из 817 пациентов. На фоне терапии варфарином значения МНО контролировались в амбулаторных регистрах РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП – Ярославль у 73,7% и 77,7% больных, соответственно, а в госпитальных регистрах РЕКВАЗА ФП – у 95,8% (Москва), у 81,3% (Тула) и 93,5% (Курск). Целевой уровень МНО (2,0-3,0) был достигнут лишь у меньшинства пациентов с ФП на фоне лечения варфарином: в Рязани – в 26,3% случаев; Ярославле – в 38,3%; Курске – в 34,8%; Москве – в 39,5%; Туле – в 26,3%. По данным госпитальных регистров контроль МНО на фоне терапии варфарином у больных с ФП статистически значимо чаще ($p<0,05$) проводился на госпитальном этапе по сравнению с догоспитальным (в Курске – в 2,3 раза чаще, в Москве – в 2,6 раза, в Туле – в 1,8 раза). Целевой уровень МНО в стационаре достигался статистически значимо чаще ($p<0,05$), чем до госпитализации (Москва и Курск), однако не было значимых различий в регистре РЕКВАЗА ФП – Тула ($p=0,08$). В выборочном исследовании в рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Москва по данным опроса 39 пациентов с ФП, продолжавших прием варфарина через 2,6±0,8 лет после выписки из стационара, данные МНО контролировали 94,9% пациентов, однако, целевые значения данного показателя были достигнуты только в 33% случаев.

Заключение. Показатель МНО контролировался у 74-96% больных с ФП и назначением варфарина, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП, при этом целевые значения МНО были достигнуты лишь в 26-39% случаев. На госпитальном этапе чаще, чем до госпитализации и чаще, чем в амбулаторных регистрах, контролировался показатель МНО и достигались его целевые значения. В практическом здравоохранении принципиально важен вопрос контроля МНО у больных с ФП и повышение частоты достижения его целевых значений на фоне лечения варфарином, при наличии которых доказано снижение риска кардиоэмболического инсульта и других тромбэмболических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистры, антикоагулянтная терапия, варфарин, международное нормализованное отношение (МНО), амбулаторный и госпитальный этапы лечения, приверженность контролю МНО, достижение целевых значений МНО.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Якусевич В.В., Якусевич В.В., Гомова Т.А., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Бичурина М.А., Мацкевич Л.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Деев А.Д., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):40-46. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46

The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries

Mikhail M. Loukianov^{1*}, Sergey Yu. Martsevich¹, Sergey S. Yakushin², Alexander N. Vorobyev², Kristina G. Pereverzeva², Alexander V. Zagrebelnyy¹, Vladimir Val. Yakusevich³, Vladimir VI. Yakusevich³, Tatiana A. Gomova⁴, Marat N. Valiakhmetov⁴, Vadim P. Mikhin⁵, Yulia V. Maslennikova⁵, Marina A. Bichurina¹, Ludmila A. Matskevich¹, Ekaterina N. Belova¹, Vladislav G. Klyashtorny¹, Egor V. Kudryashov¹, Alexander D. Deev¹, Oxana M. Drapkina¹, Sergey A. Boytsov⁶

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

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Vysokovolt'naya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

³ Yaroslavl State Medical University. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

⁴ Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

⁵ Kursk State Medical University. Karla Marxa ul. 3, Kursk, 305041 Russia

⁶ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Am. To study in the RECVASA registers the availability of data about the international normalized ratio (INR) indicator and achievement of its target values in outpatient and hospital practice in patients with atrial fibrillation (AF) receiving anticoagulant therapy with warfarin.

Material and methods. Data about the INR control and the frequency of achievement of its target values at the outpatient and hospital stages were analyzed in RECVASA (Ryazan) and RECVASA FP – Yaroslavl outpatient registries, as well as in the hospital registers RECVASA FP (Moscow, Kursk, Tula) in 817 patients (46.9% of men, age 68.5±9.6 years) with AF and the prescribed anticoagulant therapy with warfarin.

Results. INR was determined in 689 (84.3%) of 817 patients. The values of INR were monitored during therapy with warfarin in RECVASA (Ryazan) and RECVASA FP – Yaroslavl outpatient registries in 73.7% and 77.7% of patients, respectively, and in RECVASA FP hospital registers: 95.8% (Moscow); 81.3% (Tula) and 93.5% (Kursk). The target level of INR (2.0-3.0) was achieved in a minority of patients with AF during treatment with warfarin: in Ryazan – in 26.3% of cases; Yaroslavl – 38.3%; Kursk – 34.8%; Moscow – 39.5%; Tula – 26.3%. Control of INR in hospital registries during warfarin therapy in patients with AF significantly more often ($p<0.05$) was performed at the hospital stage, compared with prehospital (in Kursk – 2.3 times more often in Moscow – 2.6 times, in Tula – in 1,8 times). The target level of INR in the hospital was achieved significantly more often ($p<0.05$) than before hospitalization (Moscow and Kursk), but no significant differences were found in the RECVASA FP – Tula register ($p=0.08$). The INR was monitored by 94.9% of the patients; however, the target values of this indicator were achieved only in 33% of cases in the sample study in the RECVASA FP – Moscow registry according to a survey of 39 patients with AF who continued to receive warfarin after 2.6±0.8 years after discharge from the hospital.

Conclusion. INR was monitored in 74-96% of patients with AF treated with warfarin and included in the RECVASA and RECVASA FP registries. Target levels of INR were achieved only in 26-39% of patients. INR was monitored with achievement of its target levels more often at the hospital stage of treatment than before hospitalization and more often than in outpatient registries. In practical public health in patients with AF treated with warfarin, it is fundamentally important to monitor INR and increase the frequency of achieving its target values, at which the risk of cardioembolic stroke and other thromboembolic complications is proven to be reduced.

Keywords: atrial fibrillation, registers, anticoagulant therapy, warfarin, international normalized ratio (INR), outpatient and hospital stages of treatment, adherence to INR control, achievement of target INR values.

For citation: Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelnyy A.V., Yakusevich V.Val., Yakusevich V.VI., Gomova T.A., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Bichurina M.A., Matskevich L.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V., Deev A.D., Drapkina O.M., Boytsov S.A. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):40-46. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46

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

Received / Поступила: 04.02.2018

Accepted / Принята в печать: 05.02.2018

Многочисленными исследованиями доказано снижение риска кардиоэмболического мозгового инсульта (МИ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне антикоагулянтной терапии варфарином, что отражено и обобщено в международных и российских клинических рекомендациях [1-6]. Общепризнанным показателем, характеризующим эффективность и безопасность лечения варфарином, является международное нормализованное отношение (МНО), при достижении целевых значений которого благоприятное действие препарата на прогноз в виде снижения риска кардиоэмболического МИ и других тромбоемболических осложнений (ТЭО) является наиболее выраженным. При этом значения МНО ниже целевых характеризуют более высокий риск ТЭО, а

выше целевых – больший риск геморрагических осложнений [1,2,7-9].

Однако в реальной медицинской практике контроль за показателем МНО, частотой достижения целевых его значений и временем их нахождения в терапевтическом диапазоне у больных с ФП на фоне антикоагулянтного лечения варфарином в значительной части случаев не соблюдаются [9-12]. Важным способом оценки качества медикаментозной терапии и обследования пациентов в медицинской практике являются регистры. По данным ряда регистров больных с ФП антикоагулянтная терапия, в т.ч. варфарином, в медицинской практике назначается недостаточно часто, что не соответствует в должной степени клиническим рекомендациям [13-17].

В нескольких публикациях нами были ранее представлены результаты регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП по медикаментозному лечению больных с ФП в медицинской практике [15,18-21]. В настоящем исследовании представлен обобщенный анализ данных о контроле показателя МНО у больных с ФП в амбулаторной и госпитальной практике в рамках регистров РЕКВАЗА в пяти городах Российской Федерации (РФ).

Цель исследования. В рамках регистров РЕКВАЗА оценить у больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию варфарином, наличие данных о показателе МНО и достижении его целевых значений в амбулаторной и госпитальной практике.

Материал и методы

В настоящем исследовании обобщены данные о наличии/отсутствии контроля за показателем МНО и его качестве у 817 больных с ФП (383 мужчин и 434 женщины, средний возраст $68,6 \pm 10,0$ лет), которым была назначена антикоагулянтная терапия варфарином.

Больные с ФП были включены в 5 городах РФ следующие регистры: РЕКВАЗА (530 человек, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г.); РЕКВАЗА ФП – Ярославль (406 человек, обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.); РЕКВАЗА ФП – Москва (509 человек, госпитализированных в ФГБУ НМИЦПМ в апреле 2013-марте 2014 г.); РЕКВАЗА ФП – Тула (1225 человек, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.) и РЕКВАЗА ФП – Курск (502 пациента, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г.-май 2014 г.). Всего в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП было включено 3172 больных с ФП (43,1% мужчин, возраст $70,9 \pm 10,7$ лет), в т.ч. – 936 (29,5%) в амбулаторные (Рязань, Ярославль), и 2236

(70,5%) в госпитальные (Курск, Москва, Тула). Более подробное описание дизайна регистровых исследований было опубликовано нами ранее [15,18-21].

Критериями включения в исследование были: 1. Указание на диагноз ФП в амбулаторной карте либо в клиническом диагнозе госпитальной истории болезни; 2. Назначение терапии варфарином по данным амбулаторной карты (на дату визита включения), либо в эпикризе при выписке из стационара.

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. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica (Statsoft Inc.) и SAS 9.3 (IBM).

Результаты

Антикоагулянтная терапия варфарином была назначена 817 пациентам (46,9% мужчин и 53,1% женщин; средний возраст $68,6 \pm 10,0$ лет; CHA_2DS_2-VASc $4,07 \pm 1,67$; $HAS-BLED$ $1,34 \pm 0,94$). В табл. 1 представлены данные о частоте назначения варфарина больным с ФП, включенным в регистры в 5 городах РФ, а также указана доля лиц с наличием/отсутствием информации о показателе МНО. Из приведенных данных следует, что частота назначения варфарина была меньше на амбулаторном этапе (3,6-23,2%), чем на госпитальном (9,2-40%), причем наиболее редко варфарин назначался в Рязани и Курске, а наиболее часто – в Москве и Туле. Всего показатель МНО контролировался у 689 (84,3%) из 817 пациентов. В рамках госпитальных регистров проанализировано 704 случая назначения варфарина при ФП (контроль МНО в 85,5% из них), в рамках амбулаторных регистров – 113 случаев (в 77% контролировалось МНО).

Table 1. Frequency of warfarin prescription and control of the international normalized ratio in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries

Таблица 1. Частота назначения варфарина и осуществления контроля МНО у больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА (n=3172)

Регион, число больных с ФП в регистре	Число лиц, получавших варфарин (n=817)	Известны значения МНО (n=689)	Нет данных о значении МНО (n=128)
Рязань (амб), n (%), n = 530	19 (3,6)	14 (2,6)	5 (1,0)
Ярославль (амб), n (%), n = 406	94 (23,2)	73 (18,0)	21 (5,2)
Курск (госп), n (%), n = 502	46 (9,2)	43 (8,6)	3 (0,6)
Москва (госп), n (%), n = 509	167 (32,8)	160 (31,4)	7 (1,4)
Тула (госп), n (%), n = 1225	491 (40,1)	399 (32,6)	92 (7,5)

амб – амбулаторный регистр; госп – госпитальный регистр

Table 2. Control of the international normalized ratio in patients with atrial fibrillation receiving warfarin therapy: data from the RECVASA registries

Таблица 2. Контроль МНО у больных с ФП, получающих терапию варфарином: данные регистров РЕКВАЗА

Регион, число больных с ФП и назначением варфарина	МНО<2,0	МНО>3,0	2,0≤МНО≤3,0	Всего с данными о МНО	Нет данных о МНО
Рязань (амб), %, n=19	42,1	5,3	26,3	73,7	26,3
Ярославль (амб), %, n=94	28,7**	10,6	38,3*	77,7	23,3
Курск (госп), %, n=46	47,8	10,9	34,8	93,5*	6,5*
Москва (госп), %, n=167	44,9	11,4	39,5**	95,8***	4,2***
Тула (госп) реф, %, n=491	44,8	10,2	26,3	81,3	18,7

амб – амбулаторный регистр, госп – госпитальный регистр, реф – референсный регистр
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с референсным регистром

Table 3. Control of the international normalized ratio in patients with atrial fibrillation receiving warfarin therapy at pre-hospital and hospital stages: data from the RECVASA registries (share of patients, %)

Таблица 3. Контроль МНО у больных с ФП, получающих терапию варфарином, на догоспитальном и госпитальном этапах: данные регистров РЕКВАЗА (доля лиц, %)

Регион, число больных с ФП и назначением варфарина	2,0≤МНО≤3,0	МНО<2,0	МНО>3,0	Не определено
Курск (ДГЭ), %, n=15	0	33,3	6,7	60
Курск (ГЭ), %, n=46	34,8**	47,8	10,9	6,5***
Москва (ДГЭ), %, n=145	17,9	13,8	4,1	64,2
Москва (ГЭ), %, n=167	39,5***	44,9***	11,4*	4,2***
Тула (ДГЭ), %, n=201	19,9	17,4	7	55,7
Тула (ГЭ), %, n=491	26,3	44,8***	10,2	18,7***

амб – амбулаторный регистр, госп – госпитальный регистр, ГЭ – госпитальный этап, ДГЭ – догоспитальный этап
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с догоспитальным этапом

Между группами пациентов с наличием и отсутствием контроля МНО не было значимых различий ($p>0,05$) по возрасту ($68,4\pm 9,9$ и $69,7\pm 9,6$ лет), полу (46,3% и 50% мужчин), риску ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc ($4,08\pm 1,68$ и $4,01\pm 1,67$) и риску геморрагических осложнений HAS-BLED ($1,36\pm 0,93$ и $1,23\pm 0,92$).

Однако важен не только факт определения МНО у больных с ФП, но и достижение его целевого уровня (2,0-3,0). Из результатов табл. 2 следует, что целевой уровень МНО достигался лишь в 26,3-39,5% случаев. При сравнении амбулаторных регистров (Рязань и Ярославль) частота определения МНО, достижение его целевого значения статистически значимо не отличались, хотя доля лиц с назначением варфарина при ФП была в 6,4 раза больше в Ярославле. По сравнению с регистром РЕКВАЗА ФП – Тула (среди госпитальных регистров принят за референсный) доля лиц с наличием информации о МНО была достоверно выше в Москве и Курске, а частота достижения целевого МНО – в Москве ($p<0,05$). Кроме того, и в регистре РЕКВАЗА ФП – Ярославль доля лиц с достижением целевого МНО была

также статистически значимо выше ($p<0,05$), чем у пациентов в Туле. Из 437 случаев не достижения целевого уровня МНО в 352 (80,6%) он был ниже целевого (недостаточная коррекция риска ТЭО), т.е. в 4,1 раза больше, чем число случаев превышения целевого уровня – 85 (19,4%), которые характеризовались повышенным риском геморрагических осложнений.

Относительно невысокая частота достижения целевого уровня МНО на этапе госпитального лечения была отчасти обусловлена краткостью периода пребывания больных с ФП в стационаре: средний койко-день у выживших пациентов составил в Москве – $8,9\pm 4,3$ суток, Туле – $11,3\pm 4,9$ суток и Курске – $11,8\pm 4,2$ суток.

Во всех госпитальных регистрах больных с ФП выявлено (табл. 3), что доля лиц без информации о МНО на фоне терапии варфарином была статистически значимо выше на догоспитальном этапе по сравнению с госпитальным ($p<0,001$). Соответственно, контроль МНО на фоне терапии варфарином у больных с ФП статистически значимо чаще проводился на госпитальном этапе по сравнению с догоспитальным, причем в Курске – в 2,3 раза чаще, в Москве – в 2,6 раза,

в Туле – в 1,8 раза. Частота достижения целевого уровня МНО в стационаре была также статистически значимо выше, чем до госпитализации в регистрах РЕКВАЗА ФП – Москва и РЕКВАЗА ФП – Курск ($p < 0,01$), однако не имела значимого отличия в регистре РЕКВАЗА ФП – Тула ($p = 0,08$).

Доля лиц с $MNO < 2,0$ была значительно выше, чем с $MNO > 3,0$: на догоспитальном этапе (в Курске – в 5 раз, в Москве – в 3,3 раза, в Туле – в 2,5 раза), а также на госпитальном этапе (в Курске – в 4,4 раза, в Москве – в 3,9 раза, в Туле – в 4,4 раза). Таким образом, доля лиц с недостаточным антикоагулянтным действием варфарина была выше в 2,5-5 раз, чем с избыточным (в среднем в 4,4 раза на догоспитальном этапе и в 4,1 раза – на госпитальном). Это косвенно отражает то, что врачи как амбулаторного, так и госпитального этапов в большей степени опасались избыточного действия препарата (т.е. риска кровотечений), чем недостаточного (т.е. риска ТЭО).

В рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Москва из 169 пациентов с назначением при выписке варфарина была сформирована случайная выборка 55 пациентов, из которых 49 человек (89,1%) в среднем через $2,6 \pm 0,8$ лет после выписки из стационара удалось опросить по поводу факта приема варфарина, а также контроля значений МНО. Продолжали прием варфарина 39 из 49 пациентов (79,6%). При этом 13 из 39 человек (33,3%) указали на контроль значений МНО в интервале от 2 до 3, у 4 (10,3%) пациентов величина данного показателя было менее 2, и не было пациентов, указавших на значение МНО более 3. Определяли МНО, но не знали результатов 19 (48,7%) пациентов, а в 3 (7,7%) случаях контроль МНО не проводился. Таким образом, доля лиц с информацией об адекватном контроле МНО через 2,6 года наблюдения составила 33,3%, т.е. значимо не отличалась от данных при выписке из стационара (39,5%; $p = 0,13$), и была статистически значимо выше, чем до госпитализации (17,9%; $p = 0,037$).

Обсуждение

При анализе данных регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП показано, что у большинства больных с ФП на фоне антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К варфарином (60-74% случаев) не было достигнуто целевых значений МНО. Этот факт имеет важное значение, поскольку в ряде исследований доказано, что при отсутствии целевых значений МНО терапия варфарином не имеет доказанного благоприятного влияния на риск развития кардиоэмболического инсульта и других ТЭО [22-25]. Поэтому, как в амбулаторно-поликлинической, так и в госпитальной практике принципиально значимый вопрос достижения целевых значений МНО и адекватного контроля за

данным показателем должен решаться за счет адекватного подбора доз препарата под динамическим контролем МНО.

Возможность оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии варфарином является безусловным достоинством препарата. В то же время необходимость контроля МНО, относительная узость целевого диапазона («терапевтического окна») этого показателя являются серьезной проблемой для эффективного применения терапии варфарином в практике (прежде всего, амбулаторной). Дополнительно усложняет практику применения постоянного приема варфарина необходимость поддержания МНО в пределах целевого диапазона не менее 60-70% от общего времени приема препарата (показатель TTR – Time of Therapeutic Range). Это является необходимым на основании результатов исследований о том, что плохой контроль МНО, в т.ч. фактор нахождения этого показателя в пределах терапевтического диапазона <60% времени, ассоциирован с отсутствием снижения либо повышением риска развития инсульта в реальной клинической практике [22-25].

Данные ряда исследований, в т.ч. регистров, указывают на то, что в медицинской практике контроль за показателем МНО, достижением его целевых значений осуществляется недостаточно часто. Сходные результаты получены и в настоящем исследовании, а именно – данные о недостаточном контроле за МНО и достижением его целевых величин, особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе. В случайной выборке пациентов регистра РЕКВАЗА ФП Москва удалось также показать, что, по сравнению с догоспитальным этапом более высокий процент достижения целевого МНО сохранялся и через 2,6 года после выписки из стационара. Следует отметить, что в задачу данной публикации не входило определение времени поддержания МНО в целевом диапазоне, это – предмет дальнейших исследований и публикаций.

Обобщая данные ряда исследований [22-28], следует отметить, что основными путями повышения качества контроля МНО у больных с ФП на фоне терапии варфарином являются:

- повышение качества контроля врачами за осуществлением у пациентов динамической оценки МНО;
- повышение приверженности пациентов с ФП контролю (в т.ч. самоконтролю) за величиной МНО;
- повышение доступности лабораторной службы по определению МНО;
- более широкое внедрение коагулометров индивидуального пользования, в т.ч. с возможностью телеметрической передачи данных (самоконтроля МНО);
- более широкое применение коагулометров с памятью и возможностью передачи информации в медицинских центрах, центральных поликлиниках

объединений с практикой оперативного дистанционного представления информации в другие медицинские учреждения.

Таким образом, более эффективный контроль за МНО достигим как за счет повышения приверженности врачей и пациентов к контролю за данным показателем, так и за счет повышения доступности данных исследований (совершенствование работы лабораторной службы, прежде всего, первичного звена здравоохранения, внедрение новых медицинских технологий, в частности, автоматических портативных анализаторов, в т.ч. с возможностью телекоммуникационной передачи данных) [23–28].

Анализ данных регистров РЕКВАЗА об антикоагулянтной терапии у больных с ФП (включая назначение новых оральных антикоагулянтов) и более детальные данные о динамике значений МНО будут представлены нами в последующих публикациях.

Заклучение

По данным регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП показатель МНО контролировался у 73,7–95,8% боль-

ных с ФП и назначением варфарина, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП, при этом целевые значения МНО были достигнуты лишь в 26,3–39,5% случаев. На госпитальном этапе чаще, чем до госпитализации и чаще, чем в амбулаторных регистрах, контролировался показатель МНО и достигались его целевые значения. При отсутствии целевых значений МНО терапия варфарином у больных с ФП не имеет доказанного благоприятного влияния на риск развития кардиоэмболического инсульта и других тромбоземболических осложнений, поэтому в практическом здравоохранении у больных с ФП на фоне антикоагулянтной терапии варфарином принципиально важен вопрос контроля МНО, повышения частоты достижения его целевых значений, адекватного контроля за данным показателем.

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):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Checked by Feb 12, 2018. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012)]. http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 12.02.2018].
- AHA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke.* 2014; 45: 3754-3832. doi.org/10.1161/STR.000000000000046.
- 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. doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, 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;34:1061-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469.
- 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. doi: 10.1378/chest.09-1584.
- Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 1996;335(8):540-6. doi: 10.1056/NEJM199608223350802.
- Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994;120:897-902.
- Gallagher A.M., Setakis E., Plumb M. et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:968-77. doi:10.1160/TH11-05-0353.
- Waldo A.L, Becker R.C, Tapson V.F, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 1729-1736. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.077.
- Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(1):116-23. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1): 116–23]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.
- 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. doi: 10.1016/j.repc.2012.06.011.
- De Caterina R., Renda G., Sanguolo 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. doi: 10.1714/1424.15779.
- 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. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.001.
- 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). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
- Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of PRO-FILE registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;2:35-9. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутищенко Н. П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014; 2:35-9]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
- Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):625-30. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутищенко Н.П. и соавт. 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]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630.
- Yakusevich V. V., Pozdnyakova E. M., Yakusevich V. VI. et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of RECVASA FP - Yaroslavl registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 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. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
- Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A. et al. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):146-54. (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.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]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154.

20. Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Loukianov M.M. Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antithrombotic therapy (RECVASA AF - KURSK Registry). *Archive of Internal Medicine*. 2017;7(3):217-23. (In Russ.) [Михин В.П., Масленникова 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]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223.
21. Valiakhmetov M.N., Gomova T.A., Loukianov M.M. et al. Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA AF - Tula Registry) (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М. и др. 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):484-94]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-484-494.
22. White HD, Gruber M, Feyz J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239.
23. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P. et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;4(4):CD003839. doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub2.
24. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;7:CD003839. doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub3.
25. Heneghan C, Ward A, Perera R. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379(9813):322-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61294-4.
26. Linchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykin A.M., et al. What do doctors think and know about antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 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]. doi: 10.18565/cardio.2014.10.32-38.
27. Moiseev S.V. Anticoagulation therapy adherence: issues and solutions. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(4):23-8. (In Russ.) (Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2014;23(4):23-8).
28. Craig JA, Chaplin S, Jenks M. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *J Med Econ*. 2014;17(3):184-90. doi: 10.3111/13696998.2013.877468.

About the Authors:

Michail M. Loukianov – MD, PhD, Head of 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

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

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

Kristina G. Pereverzeva – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

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

Vladimir Val. Yakusevich – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

Vladimir Vi. Yakusevich – MD, Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

Tatiana A. Gomova – MD, PhD, Deputy Chief Physician for General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

Marat N. Valiakhmetov – MD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Tula Regional Clinical Hospital

Vadim P. Mikhin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine N2, Kursk State Medical University

Yulia V. Maslennikova – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine N2, Kursk State Medical University

Marina A. Bichurina – MD, cardiologist-resuscitator, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ludmila A. Matskevich – MD, Head of Functional Diagnostics Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Ekaterina N. Belova – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladislav G. Klyashtorny – PhD (in Biology), Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

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

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Рязанский ГМУ

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии Рязанского ГМУ

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии Рязанского ГМУ

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

Якусевич Владимир Валентинович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии, Ярославский ГМУ

Якусевич Владимир Владимирович – аспирант, кафедра клинической фармакологии, Ярославского ГМУ

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

Валиахметов Марат Нафизович – зам. главного врача по терапевтической помощи, Тульская областная клиническая больница

Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней N2, Курский ГМУ

Масленникова Юлия Вениаминовна – аспирант, кафедра внутренних болезней N2, Курский ГМУ

Бичурина Марина Арслановна – врач кардиолог-реаниматолог, НМИЦ ПМ

Мацкевич Людмила Алексеевна – зав. отделением функциональной диагностики, НМИЦ ПМ

Белова Екатерина Николаевна – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

Кляшторный Владислав Георгиевич – к.б.н., н.с., лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

Кудряшов Егор Николаевич – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, НМИЦ ПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ Кардиологии

Влияние аллельного варианта *CYP4F2*3* на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом

Карин Бадавиевич Мирзаев¹, Ольга Дмитриевна Конова^{1*},
Елена Анатольевна Гришина¹, Кристина Анатольевна Рыжикова¹,
Жаннет Алимовна Созаева¹, Денис Анатольевич Андреев²,
Михаил Юрьевич Гиляров², Дмитрий Алексеевич Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Носительство аллельного варианта *CYP4F2*3* (*rs2108622*, *Val433Met*) может влиять на антиагрегантный эффект клопидогрела.

Цель. Изучить влияние носительства аллели *CYP4F2*3* (*rs2108622*) на риск развития резистентности к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы: В исследование был включен 81 пациент с ОКС и последующим ЧКВ (64 мужчины и 17 женщин; средний возраст 63,9±10,9 года). Аллельные варианты гена *CYP4F2* определяли методом ПЦР в реальном времени. Функциональную активность тромбоцитов оценивали с использованием портативного агрегометра VerifyNow P2Y₁₂ assay.

Результаты. Распределение генотипов *CYP4F2*3* среди больных ОКС: 40 (49,4%) имели генотип *CC*; 38 (46,9%) – *CT*, и 3 (3,7%) – *TT* ($\chi^2=2,79$; $p=0,095$). Частота носительства аллели *T* (*rs2108622*) гена *CYP4F2* статистически значимо не различалась в группе пациентов, резистентных к клопидогрелу (PRU>208) и в группе пациентов с нормальным ответом на клопидогрел (PRU<208): 36,8% против 54,8% ($p=0,17$). Среднее значения активности тромбоцитов и степени ингибирования тромбоцитов у пациентов с аллельным вариантом *T* (*rs2108622*) и без него также статистически значимо не различались: 165,34±51,03 PRU против 174,8±51,06 PRU, соответственно ($p=0,407$), и 29,51±21,59% против 27,72±18,35%, соответственно ($p=0,69$).

Заключение. Носительство аллельного варианта *CYP4F2*3* (*rs2108622*) не продемонстрировало статистически значимую связь с антиагрегантным эффектом клопидогрела у пациентов с ОКС в текущем исследовании, что, вероятно, связано с малым размером выборки, и не позволяет сделать однозначные выводы о роли данного генетического маркера в персонализации антиагрегантной терапии клопидогрелом.

Ключевые слова: *CYP4F2*, острый коронарный синдром, фармакогенетика, клопидогрел, блокаторы P2Y₁₂-рецепторов.

Для цитирования: Мирзаев К.Б., Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А. Влияние аллельного варианта *CYP4F2*3* на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):47-52. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-47-52

Influence of *CYP4F2*3* on Response to Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome

Karin B. Mirzaev¹, Olga D. Konova^{1*}, Elena A. Grishina¹, Kristina A. Ryzhikova¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Denis A. Andreev², Mikhail Y. Gilyarov², Dmitriy A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

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

Background. Carriership of *CYP4F2*3* (*rs2108622*, *Val433Met*) allelic variant can affect antiplatelet effect of clopidogrel, thus changing efficacy and safety of its standard dose.

Aim. To study the impact of carriership of at least one *CYP4F2*3* allele on the risk of resistance to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study enrolled 81 patients with ACS and PCI: 64 males and 17 females, mean age 63.9±10.9 years. *CYP4F2* allelic variants were detected by the method of real-time polymerase chain reaction. Platelet functional activity was evaluated by a portative aggregometer – the VerifyNow P2Y₁₂ assay.

Results. Pharmacogenetic testing showed that 40 (49.4%) of ACS patients had normal genotype (*CC*), 38 (46.9%) patients were carriers of one associated with reduced drug metabolism allele (*CT* genotype), and 3 (3.7%) patients were homozygotes for *T* (*TT* genotype). Genotype and allele distribution was in the Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=2.79$; $p=0.095$). There were no statistically significant differences in *CYP4F2*3* allele frequency between patients that are resistant to clopidogrel (PRU>208) and in patients with a normal response to clopidogrel (PRU<208): 36.8% vs 54.8% ($p=0.17$). Average platelet reactivity units (PRU) and average platelet inhibition (%) in patients with and without *T* allelic variant of *CYP4F2* also were not significantly different: 165.34±51.03 PRU vs 174.8±51.06 PRU ($p=0.407$), respectively, and 29.51±21.59% vs 27.72±18.35%, respectively ($p=0.69$).

Conclusion. Carriership of *CYP4F2*3* allelic variant does not affect antiplatelet effect of clopidogrel in ACS patients. Further research on larger samples is needed to determine the role of *CYP4F2* polymorphisms in personalization of clopidogrel antiplatelet therapy.

Keywords: *CYP4F2*, acute coronary syndrome, pharmacogenetics, clopidogrel, P2Y₁₂-receptor blockers.

For citation: Mirzaev K.B., Konova O.D., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Sozaeva Z.A., Andreev D.A., Gilyarov M.Y., Sychev D.A. Influence of *CYP4F2*3* on Response to Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):47-52. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-47-52

Received / Поступила: 14.08.2017

Accepted / Принята в печать: 30.10.2017

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

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт – две самые частые причины смерти за последние 15 лет. Так, в 2015 г. из 56,4 млн умерших людей в мире на долю данных заболеваний пришлось 15 млн смертей [1].

Самым грозным проявлением ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), включающий в себя нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) в стандарт лечения любой нозологии в составе ОКС входит двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) [2-4]. Двойная антитромбоцитарная терапия включает в себя сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel). В клинической практике наиболее часто применяется блокатор P2Y₁₂-рецепторов клопидогрел, который, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, является препаратом выбора для пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и обладает сравнимой с prasugrelom (исследование TRITON-TIMI 38 [5]) и ticagrelorom (исследование PLATO [6]) эффективностью и меньшей затратностью по сравнению с другими оригинальными и воспроизведенными препаратами.

Однако в зависимости от множества генетических, клинических, демографических, лабораторных и др. [7,8] факторов ответ на клопидогрел у пациентов может значительно варьировать [9,10]. Так, мета-анализ 9 исследований, включавших 9685 пациентов, выполненный J.L. Mega и соавт. [11], показал, что у носителей аллелей, обуславливающих снижение функции ферментов, участвующих в метаболизме клопидогрела, по сравнению с неносителями относительный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составляет 1,57 ($p=0,006$), в том числе, сердечно-сосудистой смерти – 1,84 ($p=0,041$), нефатального ИМ – 1,45 ($p=0,01$), инсульта – 1,73 ($p=0,25$). Риск тромбоза коронарного стента у носителей мутантных аллелей по сравнению с неносителями повышен в 2,81 раза ($p=0,00001$). Исходя из результатов этого метаанализа авторы сделали вывод, что около 30% больных, несмотря на прием клопидогрела, недостаточно защищены от повторных ишемических событий.

Такая вариабельность ответа на клопидогрел обусловлена особенностями его фармакокинетики: являясь пролекарством, препарат переходит в стадию активного метаболита лишь после того, как метаболизируется в печени изоферментами системы цитохрома P450. После этого метаболит связывается с P2Y₁₂-рецепторами, необратимо подавляя их способность

взаимодействовать с АДФ. Главную роль в образовании данного метаболита играет изофермент P450 2C19, в меньшей степени участвуют другие изоферменты: 2B6, 1A2, 3A4, 3A5, 2C9 и 4F2 [12, 13]. Активность данных ферментов, в свою очередь, зависит от генетических характеристик пациента, а именно – от носительства аллелей, обуславливающих снижение функции ферментов, метаболизирующих клопидогрел. Согласно данным ранее проведенных единичных поисковых исследований (Литва [14,15], Швеция [16]), носительство аллельного варианта *CYP4F2*3* (*rs2108622*, *Val433Met*), может влиять на антиагрегантный эффект клопидогрела, и, соответственно, на его клиническую эффективность и безопасность в стандартной дозе.

Целью настоящего исследования было изучение влияния носительства, по крайней мере, одной аллели *CYP4F2*3* (*rs2108622*, *Val433Met*) на риск развития резистентности к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Материал и методы

Клиническая часть исследования и оценка функциональной активности тромбоцитов проводилась на базе ГКБ №1 и ГКБ №7 Департамента здравоохранения г. Москвы. Генотипирование по *CYP4F2* проводилось на базе научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Критериями включения были: наличие ОКС с последующим ЧКВ; прием АСК в дозе 300 мг – в первый день и 100 мг – поддерживающая; клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая (11 пациентов получали нагрузочную дозу – 600 мг, и 2 пациента поддерживающую дозу – 150 мг); письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были: индивидуальная непереносимость АСК или клопидогрела, активное кровотечение, обширные травмы и операции за последний месяц, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

В исследование включен 81 пациент (64 мужчины и 17 женщин) с ОКС и последующим ЧКВ. Всем больным была назначена ДАТ: АСК в дозе 300 мг – нагрузочная и 100 мг – поддерживающая; клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая (11 пациентов получали нагрузочную дозу – 600 мг, и 2 пациента поддерживающую дозу – 150 мг). У 50 пациентов наблюдался ОКС с подъемом сегмента ST, и у 31 – ОКС без подъема сегмента ST. Отбор пациентов и набор биологического материала осуществлялся на 2-5 день после вмешательства. У пациентов, получавших ингибиторы гликопротеина IIb-IIIa, агрегация оце-

нивалась не ранее 5-6 дней после окончания внутривенного введения препарата. Стентирование коронарных артерий было выполнено 77 пациентам: 30 (38,9%) с лекарственным покрытием; среднее количество стентов на пациента – 1,13.

Измерение остаточной активности тромбоцитов

Для оценки функциональной активности тромбоцитов использовали венозную кровь, набранную не ранее 24 ч после ЧКВ в вакуумные пробирки объемом 2 мл с 3,2% цитратом натрия. Измерение остаточной реактивности тромбоцитов осуществлялось на тест-системе для прикроватной оценки активности тромбоцитов – VerifyNow P2Y₁₂ («Accumetrics», США). Тромбоциты под влиянием АДФ активируются и взаимодействуют с фибриногеном на микрочастицах в растворе. Чем больше выражена агглютинация, тем ниже оптическая плотность раствора. При блокаде P2Y₁₂-рецепторов активации тромбоцитов и, следовательно, агглютинации на микрочастицах не происходит. Степень агрегации тромбоцитов выражается в единицах реакции PRU (P2Y₁₂ Reaction Units) или процентах ингибирования. Исследование проводилось в течение 1 ч (допускается проведение в течение 4 ч) после взятия образца цельной венозной крови. В ранее проведенных исследованиях были установлены границы «терапевтического окна» для P2Y₁₂-блокаторов по данным VerifyNow P2Y₁₂: при PRU>208 – повышается риск тромботических событий, при PRU<85 – риск кровотечений, при 85<PRU<208 – «нормальный» ответ на клопидогрел [17].

Генотипирование

Определение полиморфизмов гена CYP4F2: для генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 2-5 сут после ЧКВ в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров гена CYP4F2 выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с помощью наборов для определения полиморфизмов гена CYP4F2 (ООО «ДНК-Технология», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Статистическая обработка результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0. Средние показатели представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Для установления различий категориальных показателей был применен критерий хи-квадрат Пирсона χ^2 . Для проверки соблюдения равновесия Харди-Вайнберга применялся точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Распределение генотипов CYP4F2*3 среди больных ОКС было следующим: 40 (49,4%) пациентов имели нормальный генотип (CC); 38 (46,9%) являлись носителями одной минорной аллели T, связанной со сниженным метаболизмом (генотип CT), и 3 пациента были гомозиготными по аллели T (генотип TT) (табл. 1). Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=2,79$; $p=0,095$). Частота носительства аллельного варианта T (*rs2108622*, Val433Met) гена CYP4F2 статистически значимо не различалась в группе пациентов, резистентных к клопидогрелу (PRU>208), и в группе пациентов с нормальным ответом на клопидогрел (PRU<208): 36,8% против 54,8% ($p=0,17$) (табл. 2). Среднее значения активности тромбоцитов (PRU) и степени ингибирования тромбоцитов (в процентах) у пациентов, имеющих аллельный вариант CYP4F2 T (*rs2108622*, Val433Met), и не имеющих данного аллельного варианта, также статистически значимо не различались: $165,34\pm 51,03$ против $174,8\pm 51,06$ ($p=0,407$) и $29,51\pm 21,59\%$ против $27,72\pm 18,35\%$ ($p=0,69$) (табл. 2).

Обсуждение

На момент проведения настоящего исследования проблеме влияния однонуклеотидного полиморфизма гена CYP4F2 на активность тромбоцитов у пациентов, принимающих клопидогрел, было посвящено относительно небольшое количество исследований, описанных в научной литературе. Поиск данных по запросу «CYP4F2 clopidogrel» в англоязычной базе данных медицинских и биологических публикаций PUBMED показал четыре исследования по сходной тематике. Исследование типа «случай-контроль», проведенное N. Kupstyte и соавт., целью которого было определение главных клинических и генетических факторов, являющихся предикторами раннего тромбоза стента, включало в себя генотипирование 487 пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) после чрескожного коронарного вмешательства; из данных пациентов 31 перенесли тромбоз стента. Каждый пациент из 487 получал клопидогрел в составе ДАТ. Статистический анализ данных генотипирования продемонстрировал, что генотип AA по полиморфному маркеру CYP4F2 G1347A, в отличие от генотипов GG и GA (относительный риск 3,532; 95% доверительный интервал 1,153–10,822), был ассоциирован с риском раннего тромбоза стента [14].

В исследовании V. Tatarunas и соавт. было изучено влияние полиморфизма гена CYP4F2 на активность тромбоцитов среди 89 больных ИБС, получающих

Table 1. Characteristics of patients
Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты	Пациенты с PRU<208	Пациенты с PRU>208	p
Возраст, лет	63,9±10,9	63,2±11,0	66,2±10,4	0,265
Мужчины, n (%)	64 (79,0)	50 (80,6)	14 (73,7)	0,360
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,8±3,1	28,0±3,2	27,8±3,1	0,361
Нестабильная стенокардия, n (%)	10 (12,3)	9 (14,5)	1 (5,3)	
Q-образующий инфаркт миокарда, n (%)	50 (61,7)	35 (56,5)	15 (78,9)	0,290
Не-Q-образующий инфаркт миокарда, n (%)	17 (21,0)	14 (22,6)	3 (15,8)	
Инфаркт миокарда неуточненный, n (%)	4 (4,9)	4 (6,5)	0 (0,0)	
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	16 (19,8)	12 (19,4)	4 (21,1)	0,552
Артериальная гипертония, n (%)	75 (92,5)	58 (95,1)	17 (89,5)	0,340
Активное курение, n (%)	17 (21,5)	20 (0,0)	5 (26,3)	0,385
Инфаркт миокарда, n (%)	14 (17,2)	8 (12,9)	6 (31,5)	0,497
Ишемический инсульт, n (%)	5 (6,2)	4 (6,5)	1 (5,6)	0,686
ХСН II-III ФК (NYHA), n (%)	3 (3,7)	1 (1,6)	2 (10,5)	0,136
Нарушения ритма, n (%)	8 (9,9)	4 (6,5)	4 (21,1)	0,083
Тромбоз стента, n (%)	2 (2,5)	1 (1,7)	1 (5,3)	0,416
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	30 (38,9)	25 (43,1)	5 (26,3)	0,331
Средний диаметр стента, мм	2,75±6,8	2,6±0,8	3,0±0,3	0,049
Средняя суммарная длина стентов на пациента, мм	25,5±5,1	26,3±10,9	22,7±6,4	0,178
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (6,2)	2 (3,2)	3 (15,8)	0,081
Диуретики, n (%)	22 (27,2)	17 (27,4)	5 (26,3)	0,588
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	80 (98,8)	62 (100)	18 (94,7)	0,235
Бета-адреноблокаторы, n (%)	71 (89,9)	54 (90,0)	17 (89,5)	0,621
Ингибиторы АПФ, n (%)	62 (76,5)	49 (79,0)	13 (68,4)	0,254
CYP4F2*3, n (%)				
CC	40 (49,4)	28 (45,2)	12 (63,2)	
CT	38 (46,9)	31 (50,0)	7 (36,8)	0,17
TT	3 (3,7)	3 (4,8)	0 (0,0)	
T(%)	27,1 %	29,8	18,4	

Table 2. Influence of the carriage of the T allelic variant of CYP4F2*3
Таблица 2. Влияние носительства аллельного варианта T полиморфного маркера CYP4F2*3

Показатель, характеризующий антиагрегантный ответ на клопидогрел	Генотипы CYP4F2*3		p
	CC (n=40)	CT+TT (n=41)	
Среднее значение активности тромбоцитов, PRU	174,8 ± 51,06	165,34 ± 51,03	0,407
Степень ингибирования тромбоцитов, %	27,72 ± 18,35	29,51 ± 21,59	0,69

клопидогрел в составе ДАТ: пациенты с генотипом GA по полиморфному маркеру CYP4F2 G1347A имели достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов по сравнению с носителями генотипа GG (p=0,04) или AA (p=0,01) [15]. В 2017 г. данный коллектив соавторов также опубликовал результаты нового исследования по изучению клинических и генетических факторов, оказывающих влияние на метаболизм тикагрелора и клопидогрела у пациентов,

перенесших чрескожное коронарное вмешательство. В ходе исследования было проведено генотипирование 378 пациентов после ЧКВ, оценивалась роль полиморфизмов генов CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP4F2 (rs2108622, rs1558139, rs3093135 и rs2074902). Статистический анализ данных генотипирования показал, что пациенты с генотипом TT по полиморфному маркеру CYP4F2 rs3093135 имели статистически значимо более низкий уровень агрега-

ции тромбоцитов ($14,67 \pm 5,07\%$ agr) по сравнению с носителями генотипа AA ($22,88 \pm 6,30\%$ agr; $p=0,0004$) или AT ($20,56 \pm 6,51\%$ agr; $p=0,0126$) [16]. Данные исследования A. Barden и соавт., также оценивающего роль полиморфизма *CYP4F2* (27 добровольцев), позволяют предположить, что полиморфизм *CYP4F2* может быть важным фактором, влияющим на способность тромбоцитов повышать уровни эпоксиэйкозатриеновых кислот в ответ на тромбоцитическое событие, определяет их гиперреактивность [18]. В исследованиях последних десятилетий было доказано, что метаболический ответ на клопидогрел может изменяться в зависимости от активности таких изоферментов цитохрома P450, как 2C19, 3A5 и ABCB1. Несмотря на это, в персонализации терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов все еще существует недостаток биомаркеров с высокой прогностической ценностью: в ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Study) было установлено, что аллель *2 *CYP2C19* – наиболее сильный индивидуальный фактор, который вносит свой вклад в вариабельность антитромбоцитарного ответа на прием клопидогрела, оцененного *ex vivo*, однако данный полиморфизм отвечает лишь за 5,2–12% вариаций АДФ-индуцированной агрегации [19, 20].

Таким образом, ограниченная роль *CYP2C19* позволяет предположить существование других факторов (в том числе, и фармакогенетических), обуславливающих вариабельность антитромбоцитарного действия клопидогрела. В связи с этим вектором дальнейших исследований должно стать изучение новых генов и полиморфизмов: целью нашего исследования было оценить роль полиморфизма *CYP4F2* на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. Неоднозначность полученных в ходе исследования данных позволяет предположить, что полиморфизм исследуемого гена может определять вариабельность не только фармакокинетики, но и фармакодинамики блокаторов P2Y₁₂-рецепторов (влияние полиморфизма *CYP4F2* на антитромбоцитарное действие прасугрела не освещалось в научной

литературе, и требует изучения). Данное исследование является первой работой в России по влиянию полиморфизма *CYP4F2* на антитромбоцитарное действие клопидогрела. В исследованиях, ранее проведенных Комаровым А.Л. [21], Голуховой Е.З. [22], Мазуровым А.В. [23], Мирзаевым К.Б. [24], Галявичем А.С. [25], Сумароковым А.В. [26] оценивалась роль полиморфизма генов *CYP2C19*, *ABCB1* в нарушении антиагрегантного действия клопидогрела, и были получены противоречивые результаты.

Несмотря на то, что вариабельность метаболического ответа на клопидогрел определяется фармакогенетическими факторами, правильным подходом к персонализации терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов является создание комплексных алгоритмов, включающих клинические, демографические, лабораторные, генетические и другие особенности пациента, а не определение отдельных однонуклеотидных полиморфизмов, или учет отдельных клинических факторов.

Заключение

Носительство аллельного варианта *CYP4F2**3 (*rs2108622*) не выявило статистически значимую связь с антиагрегантным эффектом клопидогрела у пациентов с ОКС, что, вероятно, связано с малым размером выборки в текущем исследовании. Исследование является пилотным проектом, это не позволяет экстраполировать результаты на более широкую популяцию больных, и диктует необходимость проведения дальнейших исследований на выборках большего размера для уточнения роли полиморфизма гена *CYP4F2* в персонализации антиагрегантной терапии клопидогрелом.

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

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

References / Литература

1. The top 10 causes of death. Fact sheet. Updated January 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Checked by Feb 10, 20018.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehz236.
5. Mantelescot G, Wiviott S, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
7. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost*. 2009;102:719-27. doi: 10.1160/TH09-05-0285.
8. Voisin S, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y₁₂ reaction unit (PRU) and % inhibition index equivalent for the expression of P2Y₁₂ inhibition by the VerifyNow assay? Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost*. 2011;106(2):227-9. doi: 10.1160/TH11-01-0046.
9. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13. doi: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83.
10. Serebruany VL, Steinhilber SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-51. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.067.
11. Mega JL, Simon T, Collet J.P. et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-30. doi: 10.1001/jama.2010.1543.
12. Kazui M, Nishiyama Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-9. doi: 10.1124/dmd.109.029132.
13. Clopidogrel. Overview PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053#tabview=tab1&subtab=31>. Checked by Feb 10, 20018.
14. Kupstyte N, Zaliunas R, Tatarunas V, et al. Effect of clinical factors and gene polymorphism of CYP2C19*2, *17 and CYP4F2*3 on early stent thrombosis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(3):181-9. doi: 10.2217/pgs.14.165.
15. Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, et al. The role of clinical parameters and of CYP2C19G681 and CYP4F2G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2014;25(4):369-74. doi: 10.1097/MBC.0000000000000053.
16. Tatarunas V, Kupstyte N, Zaliunas R, et al. The impact of clinical and genetic factors on ticagrelor and clopidogrel antiplatelet therapy. *Pharmacogenomics*. 2017;18(10):969-79. doi: 10.2217/pgs-2017-0070.
17. Sibbing D, Steinhilber SR, Schulz S, et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:317-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.048.
18. Beilin L, Croft K, Mori T, et al. The influence of a single nucleotide polymorphism in the CYP4F2 gene on platelet epoxyeicosatrienoic acids and platelet aggregation. Available at: <http://issfal2014.conferencespot.org/53974-ha-1.1180093/t-002-1.1181977/f-020-1.1182049/a-019-1.1182050/ap-082-1.1182054>. Checked by Feb 10, 20018.
19. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J Am Med Assoc*. 2009;302:849-57. doi: 10.1001/jama.2009.1232.
20. Hochholzer W, Trenk D., Fromm M.F. et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2427-34. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.031.
21. Komarov A.L., Shahmatova O.O., Iljushenko T.A., et al. Assessing Risk of Cardiovascular Events in Clopidogrel-Treated Patients with Stable CHD: Platelet Function or Genetic Testing? *Doktor.Ru*. 2012;6:11-19. (In Russ.) [Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру*. 2012;6:11-19].
22. Goluhova E.Z., Grigorjan M.V., Rjabina M.N., et al. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Kreativnaja Kardiologija*. 2014;3:39-52. (In Russ.) [Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябина М.Н., и др. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение. *Креативная Кардиология*. 2014;3:39-52].
23. Mazurek A.V., Zjurjaev I.T., Haspekova S.G., et al. Factors influencing platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome. *Ter Arkhiv*. 2014;9:83-9. (In Russ.) [Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., и др. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевтический Архив*. 2014;9:83-9].
24. Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Smirnov V.V., et al. Influence of the CYP3A4 isoenzyme metabolic activity and CYP2C19 gene polymorphisms on clopidogrel antiplatelet effect in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11:344-54. (In Russ.) [Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В., и др. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11:344-54].
25. Galyavich AS, Valeyeva DD, Minnetdinov RSh, et al. CYP2C19 gene polymorphism in patients with myocardial infarction who use clopidogrel. *Kardiologija*. 2012;4:20-4. (In Russ.) [Галаявич А.С., Валеева Д.Д., Миннетдинов Р.Ш. и др. Полиморфизм гена CYP2C19 у больных инфарктом миокарда, применяющих клопидогрел. *Кардиология*. 2012;4:20-4].
26. Sumarokov AV, Meshkov AN, Buryachkovskaya LI, et al. Polymorphism 416T>C of gene CYP2C9 and sensitivity to clopidogrel. *Tromboz, Gemostazirologiya*. 2014;1:53-61. (In Russ.) [Сумароков А.В., Мешков А.Н., Бурячковская Л.И., и др. Полиморфизм 416T>C гена CYP2C9 и чувствительность к клопидогрелю. *Тромбоз, Гемостазиология*. 2014;1:53-61].

About the Authors:

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Senior Researcher, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Olga D. Konova – MD, Clinical Resident, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Elena A. Grishina – PhD (Biology), Associate Professor, Head of Department of Molecular Biological Research, Deputy Head of Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Kristina A. Ryzhikova – MD, Junior Researcher, Department of Molecular Biological Research, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Zhannet A. Sozaeva – Laboratory Assistant-Researcher, Department of Molecular Biological Research, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Denis A. Andreev – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Mikhail Y. Gilyarov – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Карин Бадавиевич Мирзаев – к.м.н., с.н.с., Научно-исследовательский центр, РМАНПО
Ольга Дмитриевна Конова – клинический ординатор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Елена Анатольевна Гришина – к.б.н., доцент, зав. отделом молекулярно-биологических исследований, зам. руководителя, Научно-исследовательский центр, РМАНПО
Кристина Анатольевна Рыжикова – м.н.с., отдел молекулярно-биологических исследований, Научно-исследовательский центр, РМАНПО
Жаннет Алимовна Созаева – лаборант-исследователь, отдел молекулярно-биологических исследований, Научно-исследовательский центр, РМАНПО
Денис Анатольевич Андреев – д.м.н., профессор, кафедра неотложной кардиологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Михаил Юрьевич Гиляров – д.м.н., профессор, кафедра неотложной кардиологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Дмитрий Алексеевич Сычев – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Частота возникновения ишемических микроочагов в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий

Елена Сергеевна Булгакова¹, Фирдавс Баходурович Шукуров¹,
Борис Александрович Руденко¹, Татьяна Васильевна Творогова²,
Оксана Михайловна Драпкина¹

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

² Клиника «Семья». Россия, 141730, Московская обл., Лобня, ул. Текстильная, 16

Цель. Оценить частоту возникновения периоперационных церебральных ишемических микроочагов после стентирования сонной артерии и выявить вероятные кардиоваскулярные факторы риска развития этих микроочагов.

Материал и методы. Обследованы 84 пациента со стенозом сонной артерии, подвергшихся каротидной ангиопластике со стентированием (КАС) в специализированном медицинском центре в период с 2013 по 2016 г. Для выявления новых периоперационных ишемических микроочагов всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений до и после вмешательства.

Результаты. Среди отобранных пациентов в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст $60,6 \pm 3,9$ лет) было 68 мужчин (80,95%) и 16 женщин (19,05%). У 39 пациентов (46,4%) из 84 после КАС выявлены ишемические микроочаги как ипсилатеральной (37,8%), так и не ипсилатеральной локализации. Из них 17,95% ($n=7$) сопровождались транзиторной или стойкой неврологической симптоматикой, а остальные были асимптомными. Пациенты с ишемическими микроочагами по сравнению с пациентами без очагов имели более пожилой возраст, более низкий уровень гемоглобина до КАС, наличие ранее перенесенных инсультов и стойкую периоперационную артериальную гипотонию, сохранявшуюся до 24 ч ($p<0,05$). Статистически значимых различий по характеристикам стентируемой атеросклеротической бляшки и техническими особенностями КАС выявлено не было.

Заключение. Ишемические микроочаги после КАС, чаще бессимптомные, регистрировались почти в половине случаев. Возникновение микроочагов может быть ассоциировано с пожилым возрастом, низким уровнем гемоглобина, ранее перенесенными инсультами, а также нестабильностью периоперационной гемодинамики.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, ангиопластика со стентированием сонных артерий, осложнения, церебральная микроэмболия, ишемические микроочаги вещества головного мозга, магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений.

Для цитирования: Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Драпкина О.М. Частота возникновения ишемических микроочагов в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):53-57. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-53-57

The Incidence of the Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting

Elena S. Bulgakova¹, Firdavs B. Shukurov¹, Boris A. Rudenko¹, Tatiana V. Tvorogova², Oxana M. Drapkina¹

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

² Private Clinic "Family". Textilnaya ul. 16, Moscow Region, Lobnya, 141730 Russia

Aim. To estimate incidence of periprocedural ischemic brain microlesions after carotid artery stenting (CAS) and to identify most probable predictors.

Material and methods. 84 patients with carotid artery stenosis undergoing carotid angioplasty with stenting (CAS) in a specialized medical center, between 2013 and 2016, were examined. All patients had diffusion-weighted magnetic resonance imaging before and after treatment for the detection of new periprocedural ischemic brain microlesions. Statistical analysis was performed using non-parametric methods.

Results. Among the selected patients aged 40 to 83 years (mean age of 60.6 ± 3.9 years) there were 68 men (80.95%) and 16 women (19.05%). 39 (46.4%) of 84 patients had new ischemic brain microlesions after CAS both ipsilateral (37.8%) and non-ipsilateral location. 17.95% of them ($n=7$) had the transient or persistent neurological symptoms and the rest patients were asymptomatic. Patients with ischemic brain microlesions compared with patients without them were older and had lower hemoglobin level before CAS, history of previous strokes and as well as perioperative arterial hypotension persisting up to 24 hours ($p<0.05$). Statistically significant differences in atherosclerotic plaques characteristics and CAS technical features were not detected.

Conclusion. Ischemic brain microlesions after CAS, mostly asymptomatic, were detected in about half of patients. Microlesion appearance may be associated with older age, preprocedural lower hemoglobin level, previous strokes and periprocedural hemodynamic instability.

Keywords: carotid artery disease, carotid angioplasty with stenting, complications, cerebral microemboli, ischemic brain microlesions, magnetic resonance tomography in the mode of diffusion-weighted images.

For citation: Bulgakova E.S., Shukurov F.B., Rudenko B.A., Tvorogova T.V., Drapkina O.M. The Incidence of the Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):53-57. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-53-57

Received / Поступила: 02.10.2017

Accepted / Принята в печать: 04.10.2017

Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

ebulgakova@gnicpm.ru

Ишемический инсульт занимает второе место среди причин смертности в России [1]. Одним из ведущих факторов его развития считается атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, для лечения которого активно применяется как консервативная медикаментозная терапия, так и ее сочетание с оперативными методиками.

Наиболее часто выполняемым вмешательством у пациентов с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий является каротидная эндартерэктомия. Эффективность и безопасность этого метода хирургического лечения в отношении снижения риска развития повторного инсульта была убедительно доказана в крупных зарубежных исследованиях [2-4]. В течение последних нескольких десятилетий в качестве альтернативы каротидной эндартерэктомии активно развивалась методика стентирования каротидных (сонных) артерий. К настоящему времени в серии исследований показано, что эндоваскулярные вмешательства по эффективности и безопасности сопоставимы с открытыми операциями [2, 5, 6], и могут использоваться в качестве метода выбора лечения при достаточной квалификации эндоваскулярных хирургов и применении устройств защиты от эмболии, что отражено в рекомендациях Европейского общества кардиологов [7].

С целью повышения безопасности метода и улучшения отбора пациентов большое уделяется изучению осложнений каротидной ангиопластики со стентированием (КАС). Одно из наиболее частых осложнений процедуры – это инфаркты головного мозга, которые могут как сопровождаться неврологической симптоматикой, так и не иметь клинических проявлений [6, 8, 9]. Бессимптомные ишемические очаги, как правило, выявляются только при магнитно-резонансной визуализации, имеют маленький размер и регрессируют в течение нескольких недель после вмешательства [10-12]. Поскольку прогностическое значение данных микроочагов остается неуточненным, в настоящее время продолжается их изучение и поиск вероятных предикторов.

Цель исследования: оценить частоту возникновения периперационных церебральных ишемических микроочагов после стентирования сонной артерии и выявить вероятные кардиоваскулярные факторы риска развития этих микроочагов.

Материал и методы

Среди более чем 150 пациентов, которым выполнялась КАС хирургами центра в период с 2013 по 2016 гг., в анализ включены данные 84 пациентов в возрасте 40-83 лет, с проведенной магнитно-резонансной томографией в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI) до и после вмешательства. Исследование было ограничено отсутствием группы контроля и носило характер регистра, в который вносились дан-

ные антропометрического характера, результаты тестирования по неврологическим шкалам, принимаемая терапия, наличие сопутствующих заболеваний по данным предшествующей медицинской документации, клинико-лабораторные показатели, особенности проведения КАС и осложнения в раннем послеоперационном периоде.

Согласно рекомендациям все пациенты, подвергшиеся КАС, получали регулярную медикаментозную терапию ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и статинами. Также при подготовке к КАС проводилась временная отмена или редуцирование антигипертензивной и ЧСС-урежающей терапии. В 100% процедур использовались устройства для защиты от церебральной эмболии.

Статистический анализ. Обработка результатов проводилась при помощи SPSS Statistics 17.0. Количественные признаки проверены на отличность распределения от нормального. При попарном сравнении численные показатели сравнивались по ранговому U-критерию Манна-Уитни. Дихотомические категориальные показатели сравнивались по ф-критерию Фишера (угловое преобразование). Категориальные показатели с делением на три и более категории сравнивались по критерию χ^2 (хи-квадрат, критерий согласия распределений). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среди отобранных 84 пациентов было 68 мужчин (80,95%) и 16 женщин (19,05%) в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст $60,6 \pm 3,9$ лет).

У 39 пациентов (46,4%) из 84 были выявлены новые ишемические микроочаги после КАС. Нами был проведен статистический анализ, направленный на поиск возможных предикторов микроочагов, с группировкой пациентов по критерию наличия и отсутствия новых периперационных микроочагов. Характеристики групп приведены в табл. 1.

При разделении пациентов по статусу табакокурения пациенты, бросившие курить, приравнивались к исходно некурящим при более чем 5-летнем стаже отказа от сигарет, поскольку риск инсульта после прекращения курения снижается не сразу, а по прошествии 2-5 лет [1, 13, 14].

У всех пациентов имелась гиперлипидемия, а диагноз гипертонической болезни был ранее выставлен 82 пациентам. Однако при оценке эффективности получаемой терапии стабильные целевые значения АД перед КАС были достигнуты только в трети случаев (35,7%). Регулярную гиполипидемическую терапию получали только 66,7% пациентов, а целевые значения липопротеидов низкой плотности $\leq 1,8$ ммоль/л были достигнуты у 4 человек (4,8%). Значительно лучше об-

Table 1. Characteristics of patients

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	Группа с отсутствием микроочагов (n=45)	Группа с наличием микроочагов (n=39)
Возраст, лет	64,0 [60,0; 70,0]	67,0 [63,5; 75,0]
Мужской пол, n (%)	39 (86,7)	29 (74,4)
ИМТ, кг/м ²	25,7 [23,9; 28,6]	25,0 [23,2; 28,5]
Курящие, n (%)	26 (57,8)	14 (35,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (95,6)	39 (100,0)
Гиперлипидемия, n (%)	45 (100,0)	39 (100,0)
Регулярный прием статинов до КАС, n (%)	30 (66,7)	29 (66,7)
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	19 (42,2)	19 (48,7)
Геморрагический инсульт в анамнезе, n (%)	1 (2,2)	0
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	8 (17,8)	7 (18,0)
ИБС, n (%)	20 (44,4)	16 (41,0)
Стенозирующий атеросклероз, n (%)		
- артерий нижних конечностей	19 (42,2)	14 (35,9)
- подключичных артерий	4 (8,9)	0
- позвоночных артерий	5 (11,1)	3 (7,7)
ХСН с фракцией выброса левого желудочка <40%, n (%)	4 (8,9)	1 (2,6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (20,0)	3 (7,7)
Сахарный диабет 2 типа	11 (24,4)	15 (38,5)
Уровень гемоглобина перед КАС (г/л)	139,5±13,6	133,2±14,9

КАС – каротидная ангиопластика со стентированием, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

стояла ситуация с приемом антиагреггантов: исходно без терапии ацетилсалициловой кислотой находились только 7 пациентов (8,3%).

Несмотря на то, что тяжелая анемия является противопоказанием к плановому вмешательству, небольшое снижение предоперационного гемоглобина менее установленных норм (≥ 130 г/л для мужчин и ≥ 120 г/л для женщин) отмечалось у 27,4% пациентов. Минимальный уровень гемоглобина составил 103 г/л.

Характеристики стентированной атеросклеротической бляшки и особенностей проведения КАС приведены в табл. 2.

В периоперационном периоде у двух пациентов (2,38%) с острыми ишемическими очагами появилась стойкая неврологическая симптоматика, расцененная как ишемический инсульт. У 7 пациентов (8,33%) в пери- и раннем послеоперационном периоде наблюдалась транзиторная очаговая неврологическая симптоматика, полностью купировавшаяся менее чем за 24 ч. Геморрагических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов, а также значимых послеоперационных кровотечений среди наблюдаемых пациентов не было зарегистрировано.

Постоянный кардиомониторинг у пациентов проводился с момента перевода в рентгеноперационную и продолжался в течение суток после КАС. В пери- и раннем послеоперационном периоде у 24 пациентов (28,57%) отмечались эпизоды снижения АД менее

90/60 мм рт.ст. У шести из них было зарегистрировано только транзиторное снижение АД во время раздувания баллона, а у 18 гипотония сохранялась в течение нескольких ч. Длительное снижение АД было зарегистрировано у 6 пациентов, и лишь одному из них потребовалась временная инотропная поддержка с введением допамина. У 12 (14,29%) пациентов отмечалось урежение ЧСС при исходном отсутствии брадикардии, однако только у двоих склонность к клинически незначимой брадикардии сохранялась в течение первых сут после КАС, и ни один случай не потребовал временной или постоянной кардиостимуляции.

Распределение данных признаков по группам пациентов приведено в табл. 3.

При попарном сравнении групп с наличием и отсутствием микроочагов статистически значимые различия были выявлены по нескольким параметрам. У пациентов с выявленными микроочагами с величиной $p < 0,05$ преобладал более пожилой возраст, более низкий исходный уровень гемоглобина, наличие ранее перенесенных инсультов в бассейне стентированной артерии (при сравнении частот симптомных стенозов p достигало значения $< 0,01$), а во время проведения КАС чаще отмечалась пролонгированная артериальная гипотония и появление перипроцедурной неврологической симптоматики. Отдельно следует заметить, что в группе пациентов без микроочагов наблюдалось большее число курящих.

Table 2. Characteristics of the stented plaque and brachiocephalic arteries

Таблица 2. Характеристики стентируемой бляшки и брахиоцефальных артерий

Параметр	Группа с отсутствием микроочагов (n=45)	Группа с наличием микроочагов (n=39)
Степень стеноза по ангиографии (% по NASCET)	80,0 [75,0; 80,0]	80,0 [75,0; 90,0]
Симптомный стеноз, n (%)	3 (6,7)	28,2% (n=11)
Нестабильная бляшка, n (%)	27 (60,0)	51,3% (n=20)
Кальцинированная бляшка, n (%)	14 (31,1)	41,0% (n=16)
Стеноз контралатеральной ВСА \geq 50%, n (%)	12 (26,7)	33,33% (n=13)
Использование устройств проксимальной церебральной защиты, n (%)	0	12,82% (n=5)
Особенности дилатации, n (%)		
- отсутствие дилатации	16 (35,6)	8 (20,5)
- только постдилатация	23 (51,1)	18 (46,2)
- пре- и постдилатация	6 (13,3)	13 (33,3)

ВСА – внутренняя сонная артерия

Table 3. Features and perioperative complications of carotid angioplasty with stenting

Таблица 3. Особенности и периоперационные осложнения проведенных каротидных ангиопластик со стентированием

Параметр	Группа с отсутствием микроочагов (n=45)	Группа с наличием микроочагов (n=39)
Периоперационный ишемический инсульт, n (%)	0	2 (5,1)
Возникновение периоперационной транзиторной неврологической симптоматики, n (%)	2 (4,4)	5 (12,8)
Транзиторная артериальная гипотония, n (%)	14 (31,1)	10 (25,6)
- из них длительная гипотония, n (%)	1 (2,2)	5 (12,8)
Максимальный перепад САД (мм рт.ст.)	37,0 [21,0; 53,0]	38,0 [20,5; 60,5]
Максимальный перепад ДАД (мм рт.ст.)	12,0 [4,0; 20,0]	14,0 [4,0; 20,5]
Транзиторная брадикардия, n (%)	6 (13,3)	6 (15,4)
- из них длительная брадикардия, n (%)	1 (2,2)	1 (2,6)

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное

Обсуждение

По данным литературных источников клинически бессимптомные ишемические микроочаги в веществе головного мозга встречаются в 32-50% случаев после проведения КАС [15, 16]. В качестве возможных предикторов микроочагов зарубежные исследователи называли возраст, мужской пол, ранее перенесенные ишемические инсульты, осложненный характер стентируемой атеросклеротической бляшки, анатомию брахиоцефальных артерий и аорты, уровень липопротеидов низкой плотности, наличие сахарного диабета и другие параметры [17-19]. В двух исследованиях 2010-х гг. обращалось внимание на то, что ипсилатеральные микроочаги действительно были связаны с неблагоприятными характеристиками стентируемой бляшки, в то время как контралатеральное поражение ассоциировалось с общим поражением артерий и наличием значимого стеноза контралатеральной внутренней сонной артерии [16, 20].

В проведенном нами исследовании наличие ишемических микроочагов было ассоциировано с общими факторами риска, такими как пожилой возраст, ра-

нее перенесенные инсульты, перипроцедурная гипотония и более низкий исходный уровень гемоглобина. В сопоставимом проценте случаев визуализировались микроочаги ипси- и не ипсилатеральной (контралатеральной и/или вертебробазиллярной) локализации (37,8% и 31,1% соответственно; оставшиеся 17,8% составили очаги сочетанной локализации). Несмотря на то, что возникновение ипсилатеральных микроочагов, как предполагается, связано с микроэмболией фрагментами бляшки во время процедуры КАС, при проведении сравнительного анализа между микроочагами различных локализаций статистически значимых различий, в том числе, и по характеристикам стентируемой бляшки, выявлено не было.

Уже на этапе набора пациентов обращал на себя внимание тот факт, что в группе курильщиков периоперационные микроочаги возникали реже. Поскольку курение является сильным и доказанным фактором риска в отношении всех сердечно-сосудистых заболеваний, данные были расценены как артефакт, связанный с малым количеством пациентов, однако при сравнении конечных групп тенденция осталась прежней. При про-

ведении дополнительного сравнительного анализа между курильщиками и некурящими обнаружилось, что у курящих было менее выражено периоперационное снижение диастолического АД ($p < 0,01$), а, как отмечалось выше, у пациентов с микроочагами чаще регистрировалась периоперационная гипотония. Полученный результат, скорее всего, объясняется тем, что курение снижает чувствительность барорецепторов синокаротидной зоны и нарушает реактивность сосудов [21, 22]. Это нарушение приспособительных реакций повышает сердечно-сосудистый риск у курильщиков и снижает эффективность антигипертензивных препаратов, но при воздействии на синокаротидную зону во время КАС может способствовать поддержанию стабильного уровня АД.

Дополнительно следует остановиться на тенденциях, связанных с показателем гемоглобина. Полученные данные свидетельствуют о том, что даже умеренное снижение гемоглобина может являться прогностически неблагоприятным фактором, снижающим устойчивость

вещества головного мозга к ишемии. Таким образом, активное выявление и коррекция анемии легкой степени тяжести на этапе отбора пациентов также может благоприятно повлиять на безопасность КАС.

Заключение

Среди пациентов, у которых были выявлены ишемические микроочаги после проведения КАС, при сравнении с пациентами без микроочагов, статистически значимо преобладал пожилой возраст, более низкий исходный уровень гемоглобина, наличие ранее перенесенных инсультов в бассейне стентруемой артерии и стойкая периоперационная артериальная гипотония, сохранявшаяся до 24 ч.

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. Stahovskaya L.V., Kotov S.V. Stroke: a guide for physicians. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2014. (In Russ.) [Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2014].
2. White C.J. Carotid artery stenting. J Am Coll Cardiol. 2014;64(7):722-31. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.069.
3. O'Brien M., Chandra A. Carotid revascularization: risks and benefits. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:403-16. doi: 10.2147/VHRM.S48923.
4. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
5. Gahremanpour A., Perin E.C., Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: a systematic review. Tex Heart Inst J. 2012;39(4):474-87.
6. Patel R.A. State of the art in carotid artery stenting: trial data, technical aspects, and limitations. J Cardiovasc Transl Res. 2014;7(4):446-57. doi: 10.1007/s12265-014-9567-3.
7. Tenders M., Abovyan V., Bartelink M.L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Eur Heart J. 2011;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
8. Rosenkranz M., Gerloff C. New ischemic brain lesions after carotid artery stenting. J Cardiovasc Surg (Torino). 2013;54(1):93-9.
9. Knur R. Technique and clinical evidence of neuroprotection in carotid artery stenting. Vasa. 2014;43(2):100-12. doi: 10.1024/0301-1526/a000336.
10. Hauth E.A., Jansen C., Drescher R. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. Am J Neuroradiol. 2005;26:2336-41.
11. Palombo G., Faraglia V., Stella N. et al. Late evaluation of silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MR imaging after filter-protected carotid artery stenting. Am J Neuroradiol. 2008;29:1340-3. doi: 10.3174/ajnr.A1102.
12. Zhou W., Dinshak D., Lane B. et al. Long-term radiographic outcomes of microemboli following carotid interventions. J Vasc Surg. 2009;50:1314-9. doi: 10.1016/j.jvs.2009.07.105.
13. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA. 1988;259(7):1025-9. doi: 10.1001/jama.1988.03720070025028.
14. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. JAMA. 1993;269(2):232-6. doi: 10.1001/jama.1993.03500020066033.
15. Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S. et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). Lancet Neurol. 2010;9:353-62. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70057-0.
16. Bijuklic K., Wandler A., Varnakov Y. et al. Risk factors for cerebral embolization after carotid artery stenting with embolic protection: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study in 837 consecutive patients. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6(3):311-6. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000093.
17. Rostamzadeh A., Zumbun T., Jongen L.M. et al. Predictors of acute and persisting ischemic brain lesions in patients randomized to carotid stenting or endarterectomy. Stroke. 2014;45(2):591-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003605.
18. Staubach S., Hein-Rothweiler R., Hochadel M. et al. Predictors of minor versus major stroke during carotid artery stenting: results from the carotid artery stenting (CAS) registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). Clin Res Cardiol. 2014;103(5):345-51. doi: 10.1007/s00392-013-0657-z.
19. Ichinose N., Hama S., Tsuji T. et al. Predicting ischemic stroke after carotid artery stenting based on proximal calcification and the jellyfish sign. J Neurosurg. 2017;7:1-9. doi: 10.3171/2017.1.JNS162379.
20. Zhou W., Zareie R., Tedesco M. et al. Risk factors predictive of carotid artery stenting-associated subclinical microemboli. Int J Angiol. 2011;20(1):25-32. doi: 10.1055/s-0031-1272546.
21. Gerhardt U., Vornweg P., Riedasch M. et al. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. J Auton Pharmacol. 1999;19(2):105-8. DOI: 10.1046/j.1365-2680.1999.00123.x
22. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A. et al. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. Eur J Clin Invest. 2006;36(5):320-5. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01628.x.

About the Authors:

Elena S. Bulgakova – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Firdavs B. Shukurov – MD, Endovascular Surgeon, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), National Medical Research Center for Preventive Medicine
Boris A. Rudenko – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), National Medical Research Center for Preventive Medicine
Tatiana V. Tvorogova – MD, PhD, Chief Physician, Private Clinic "Family"
Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Булгакова Елена Сергеевна – м.н.с, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ
Шукуров Фирдавс Баходурович – врач-эндоваскулярный хирург отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ ПМ
Руденко Борис Александрович – д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ ПМ
Творогова Татьяна Васильевна – к.м.н., главный врач клиники «Семья»
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦ ПМ

Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий

Юлия Петровна Скирденко, Николай Анатольевич Николаев*

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

Цель. Оценить приверженность к лечению, мутации системы гемостаза и пищевые предпочтения в качестве предикторов выбора оптимальной антикоагулянтной терапии больных фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. У 142 больных ФП количественно оценили приверженность к лечению, полиморфность генов *CYP2C9* и *VKORC1* и структуру пищевых предпочтений.

Результаты. Среди больных ФП преобладают лица с недостаточной приверженностью к лечению, при этом ведущим неблагоприятным фактором являлась низкая приверженность к медицинскому сопровождению, с которой непосредственно связана частота осложнений и неэффективности антикоагулянтной терапии. Выявленная в исследуемой выборке очень высокая распространенность мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1* (более 2,3 на 1 респондента), делает нерациональным скрининговое фармакогенетическое тестирование, и для Омского региона является самостоятельным фактором риска. Употребление населением пищевых продуктов, способных влиять на антикоагулянтную терапию варфарином, не имеет выраженных региональных особенностей, и значимо не различается у респондентов без ФП и с ФП (99,2±41,9 против 100,8±38,6 балл; $p=0,82$), а у последних – как принимающих, так и не принимающих варфарин (85,4±47,0 против 107,3±42,1 балл; $p=0,9$).

Заключение. Индивидуализированный выбор антикоагулянта у больных ФП рационально основывать на структурированной количественной оценке приверженности к лечению. При выявленной низкой приверженности к лечению и выборе в качестве антикоагулянта варфарина безопасность его применения должна быть подтверждена исследованием фармакогенетического статуса и/или пищевых предпочтений пациента.

Ключевые слова: варфарин, прямые оральные антикоагулянты, приверженность, *CYP2C9*, *VKORC1*, пищевые предпочтения.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):58-64. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Julia P. Skirdenko, Nikolay A. Nikolayev*

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

Aim. To evaluate adherence to treatment, mutations of the hemostatic system and food preferences as predictors of choice of optimal anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. 142 patients with AF were quantitatively evaluated in terms of their adherence to treatment, polymorphism of genes *CYP2C9* and *VKORC1* and the structure of food preferences.

Results. Persons with insufficient adherence to treatment prevailed among AF patients, at that the leading negative factor was the low adherence to medical support, which directly related with the frequency of complications and ineffectiveness of anticoagulant therapy. The very high prevalence of gene mutations *CYP2C9* and *VKORC1* (more than 2.3 per 1 respondent) was detected in the study sample, which makes screening pharmacogenetic testing ineffective and is an independent risk factor for the Omsk region. Consumption by the population of food products that can affect anticoagulant therapy with warfarin does not have special regional characteristics and does not differ significantly among respondents both without AF and with AF (99.2±41.9 vs 100.8±38.6 points; $p=0.82$) as well as among patients with AF both taking and not taking warfarin (85.4±47.0 vs 107.3±42.1 points, $p=0.9$).

Conclusion. Individualized choice of anticoagulant in patients with AF should be based on a structured quantitative assessment of adherence to treatment. In low adherence to treatment and choice of warfarin as an anticoagulant, its safety should be confirmed by the assessment of pharmacogenetic status and/or dietary preferences of the patient.

Keywords: warfarin, direct oral anticoagulants, adherence, *CYP2C9*, *VKORC1*, food preferences.

For citation: Skirdenko J.P., Nikolay A. Nikolayev N.A. New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):58-64. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): niknik.67@mail.ru

Для профилактики тромбэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий (ФП) некланного генеза рекомендовано применение варфарина или прямых оральных антикоагулянтов [1]. Варфарин в

клинической практике используют в течение многих десятилетий, однако непредсказуемость его фармакокинетики, фармакодинамики и широкий спектр опасных взаимодействий требует тщательного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО). При этом на фоне лечения варфарином у 12% пациентов развиваются нежелательные эффекты [2].

Received / Поступила: 05.01.2018

Accepted / Принята в печать: 22.01.2018

Геморрагические осложнения терапии варфарином часто возникают в результате пищевых и лекарственных взаимодействий, неадекватном режиме приема и дозирования, а также могут быть связаны с мутациями генов, участвующих в метаболизме варфарина. В результате надежные способы предотвращения геморрагических осложнений пока отсутствуют, а качественный контроль за степенью гипокоагуляции осуществим лишь при условии высокого комплаенса. Однако приверженность получающих антикоагулянты больных ФП к лекарственной терапии изучена слабо, а в отношении приверженности к медицинскому сопровождению и модификации образа жизни исследования отсутствуют.

Поскольку многочисленные лекарственные взаимодействия варфарина крайне затрудняют коррекцию сопутствующей терапии, а регулярный контроль МНО требует от пациента систематического посещения лаборатории и врача, необходимым условием для обеспечения профилактики осложнений терапии варфарином является высокая приверженность пациента медицинскому сопровождению. Мерой профилактики чрезмерной или недостаточной гипокоагуляции также является соблюдение диеты, при этом требуется равномерное употребление продуктов, содержащих природный витамин К – филлохинон, либо его антагонисты. Неконтролируемое потребление продуктов, содержащих большое количество филлохинона, может уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина, тогда как резкое снижение потребления, напротив, способно усиливать действие препаратов [3]. Описаны пищевые взаимодействия варфарина с такими продуктами как чеснок, зеленый чай, грейпфрут, виноград, клюква и др., употребление которых при приеме варфарина нежелательно. В то же время информированность врачебного сообщества о такой роли алиментарных факторов в терапии ингибиторами витамин-К-редуктазы крайне низка [4, 5]. Как следствие – уровень контроля над рационами питания пациентов, принимающих варфарин, оставляет желать много лучшего.

Непредсказуемость концентрации варфарина связанная с мутациями генов *CYP2C9* и *VKORC1*, обеспечивающая до 50% вариабельности дозы варфарина у лиц европейского происхождения, также потенциально опасна. У носителей «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9* риск кровотечений из-за чрезмерной гипокоагуляции возрастает более чем в 3 раза. Наличие аллеля *CYP2C9*2* сопровождается приблизительно 12% остаточной ферментативной активностью, наличие аллеля *CYP2C9*3* приводит к 5% остаточной активности [6], а следовательно, и к соответствующему уменьшению скорости биотрансформации ряда ксенобиотиков и повышению их пиковой

концентрации. В целом принимаемые лекарственные средства и пищевые продукты могут объяснить до 20% изменчивости дозы варфарина [7]. При этом исследования распространенности мутаций *CYP2C9*, а также крайне важные исследования по влиянию на активность варфарина *VKORC1*, в России немногочисленны. У славян Ставрополя носительство *CYP2C9*2* составило 25,4%, у армян Ставрополя – 23,7%. Аллель *CYP2C9*3* был выявлен у представителей армян в 29%, и у славян – в 12,7% случаев. В европейской части страны (г. Санкт-Петербург) частота встречаемости аллеля *CYP2C9*2* составила 11,11%, а *CYP2C9*3* – 6,32% [8]. Распространенность полиморфизма генов *VKORC1* и *CYP2C9* в сибирской популяции, в частности – в Омской области, имеющей свои этнические и исторические особенности формирования, а также высокое количество «монголоидных» генов, до настоящего времени не оценивалась.

Совместное же воздействие нескольких из перечисленных факторов может являться еще более опасным. Изложенное подтолкнуло авторов к анализу основных факторов риска применения варфарина у больных ФП в реальной практике, и разработке на основе полученного материала решений, позволяющих минимизировать такие риски в условиях реальной врачебной практики.

Цель исследования: оценить приверженность к лечению, мутации системы гемостаза и пищевые предпочтения в качестве предикторов выбора оптимальной антикоагулянтной терапии больных фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В открытом когортном исследовании были сформированы три исследовательских поперечных выборки: оценки приверженности к лечению (n=142), оценки мутаций системы гемостаза (n=82) и оценки пищевых предпочтений (n=196). В выборки оценки приверженности к лечению и мутаций системы гемостаза включали лиц мужского и женского пола с установленным диагнозом ФП. В выборку оценки пищевых предпочтений включали лиц мужского и женского пола, как с установленным диагнозом ФП (основная подвыборка), так и с отсутствием ФП (сравнительная подвыборка). Из выборок поперечного исследования была сформирована выборка проспективного наблюдения (n=109) респондентов 35-85 лет (средний возраст 66,4±9,4 лет). Необходимый объем каждой выборки рассчитывали по R. Lehr.

Наблюдение за больными осуществляли в условиях специализированного кардиологического стационара, с выполнением объема исследований по ОСТ 91500.11.0002-2002. Исследование одобрено

Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (Протокол № 81 от 12 ноября 2016 г.).

Количественную оценку приверженности к лечению выполняли с помощью авторского опросника КОП-25 [9], включающего 25 вопросов с 6-ю вариантами ответов. Ответ на каждый вопрос оценивали в баллах, которые затем суммировали, и рассчитывали показатели приверженности к лекарственной терапии и медицинскому сопровождению. Полиморфизм генов *CYP2C9* и *VKORC1* выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяли носительство полиморфных аллелей *rs1799853* (*Arg144Cys*, *CYP2C9*2*) и *rs1057910* (*lie359Leu*; *CYP2C9*3*) гена *CYP2C9*; *rs9934438* (*C+1173T*) и *rs9923231* (*G+3673A*) гена *VKORC1*. Исследование материала выполняли на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ. Клинически значимые пищевые предпочтения изучали с помощью авторского опросника «СКОПА» (Программа для ЭВМ, № 2017615773, РФ).

В проспективной части исследования осложнения и неэффективность терапии оценивали не ранее, чем через 6 мес от момента включения в исследование. В качестве осложнений терапии учитывали геморрагии любой локализации и интенсивности, развившиеся в период приема антикоагулянта. В качестве маркера неэффективности терапии антикоагулянтом были приняты тромбоемболические осложнения.

При статистической обработке уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Во всех случаях при возможности параметрического исследования применяли t-критерий Student, если поставленные задачи не могли быть им решены, применяли непараметрический анализ, при этом в каждом конкретном случае предпочтение отдавалось наиболее

чувствительному критерию. Примененные статистические методы включали процедуры параметрической (Student's t-test) и непараметрической (Mann-Whitney, Pearson, Wald-Wolfowitz, Kolmogorov-Smirnov) статистики. Во всех случаях предпочтение отдавали наиболее чувствительному критерию. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программных пакетах Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

В целом по выборке продемонстрировано следующее распределение по уровню приверженности (табл. 1).

В анализируемой выборке респонденты старше 65 лет по всем исследуемым параметрам демонстрировали более высокий уровень приверженности, чем 65 лет и моложе, при этом различия по критерию приверженности к лекарственной терапии были статистически значимыми (табл. 2).

При учете пола оказалось, что у женщин уровень приверженности к лечению был равномерно высоким во всех возрастных группах, а мужчины демонстрировали заметную тенденцию к росту приверженности лишь с увеличением возраста. В целом в исследовании по всем параметрам уровни приверженности у женщин оказались значимо выше, чем у мужчин (табл. 3).

Вне зависимости от пола приверженность к лекарственной терапии при пароксизмальной форме ФП оказалась выше, чем при постоянной (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$). Наличие персистирующей формы ФП у мужчин сопровождалось высокой приверженностью к медицинскому сопровождению (Pearson χ^2 , $p < 0,05$). Увеличение тяжести симптомов ФП у муж-

Table 1. Distribution of respondents by the level of adherence

Таблица 1. Распределение респондентов по уровню приверженности

Виды приверженности	Приверженность к лечению, доля в %		
	<25%	25-50%	>50%
К лекарственной терапии	-	23,2	76,8
К медицинскому сопровождению	2	20,4	77,6
К модификации образа жизни	2,8	30,3	66,9

Table 2. Adherence for treatment, depending on the age of the respondents

Таблица 2. Приверженность к лечению в зависимости от возраста респондентов

Критерий	Виды приверженности			
	МС	МОЖ	ЛТ	ИП
Возраст до 64 лет (n=55)	62,0±19,27	55,4±20,73	63,6±19,30	58,8±18,48
Возраст 65 лет и старше (n=87)	67,3±18,64	60,4±17,09	68,3±18,90	64,2±16,58

¹Wald-Wolfowitz, $p < 0,05$
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия, ИП – интегральная приверженность к лечению

Table 3. Adherence to treatment according to gender of respondents

Таблица 3. Приверженность к лечению в зависимости от пола респондентов

Респонденты	Виды приверженности		
	МС	МОЖ	ЛТ
Мужчины (n=68)	60,92±18,77	53,36±19,22	60,11±18,46
Женщины (n=69)	69,44±18,38	63,41±16,81	72,72±17,78

¹Student's t-test, p<0,05
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия

Table 4. Adherence to treatment, depending on the number of concomitant diseases

Таблица 4. Приверженность к лечению в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Критерии	Виды приверженности			
	МС	МОЖ	ЛТ	ИП
1-3 заболевания, (n=101)	64,71±7,96	56,1±18,25	65,5±18,43	60,7±16,73
4-6 заболеваний, (n=41)	66,5±1,54	64,1±18,69	68,9±20,80	65,7±18,92

¹1-3 заболевания / 4-6 заболеваний, Student's t-test, p<0,05
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия, ИП – интегральная приверженность к лечению

Table 5. The prevalence of the polymorphic alleles
CYP2C9*2 and CYP2C9*3

Таблица 5. Распространенность полиморфных аллелей
CYP2C9*2 и CYP2C9*3

Аллель гена	Распространенность мутаций в выборке, n (%)	
CYP2C9*2	нормальная гомозигота Arg/Arg	65 (79,3%)
	гетерозигота Arg/Cys	17 (20,7%)
CYP2C9*3	нормальная гомозигота Ile/Ile	72 (87,8%)
	гетерозигота Ile/Leu	10 (12,2%)

чин сопровождалось статистически значимым снижением приверженности (Wald-Wolfowitz, p<0,05), в то время как женщины демонстрировали рост приверженности по критериям модификации образа жизни и лекарственной терапии (Wald-Wolfowitz, p<0,05). Полиморбидные респонденты демонстрировали более высокую приверженность к модификации образа жизни, но более низкую приверженность к лекарственной терапии (табл. 4).

Учет кратности приема препаратов показал статистически значимое снижение приверженности к медицинскому сопровождению в выборке при трех- и более кратном приеме лекарств (Wald-Wolfowitz, p<0,05). При этом мужчины, принимавшие ПОАК, оказались более привержены к лекарственной терапии, чем принимавшие варфарин (Wald-Wolfowitz, p<0,05), тогда как у женщин такие различия отсутствовали.

Каждый пятый респондент демонстрировал недостаточную приверженность к медицинскому сопровождению, что определяет риск высокого риска осложнений терапии варфарином. Еще 34,1% рес-

пондентов проявили недостаточную приверженность к модификации образа жизни, а это априори означает их неготовность к выполнению врачебных рекомендаций по соблюдению диеты на фоне терапии варфарином.

При анализе частоты носительства полиморфных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 у участников исследования установлено, что их распространенность имеет ряд особенностей. Встречаемость полиморфного аллеля CYP2C9*2 составила 20,7%, аллеля CYP2C9*3 – 12,2%. Суммарно мутации гена CYP2C9 обнаружены у 32,9% (табл. 5).

Частота встречаемости полиморфизма гена CYP2C9 в изучаемой выборке Омского региона оказалась значимо большей, чем в азиатской популяции (Pirson, $\chi^2<0,05$) и европейской части России (Санкт-Петербург) (Pirson, $\chi^2<0,05$). Анализ гендерных различий позволил выявить, что CYP2C9*3 встречается чаще у мужчин, чем у женщинам (15,4% против 9,3%, соответственно; Pirson, $\chi^2<0,05$), что необходимо учитывать при выборе антикоагулянтной терапии.

Распространенность полиморфных аллелей гена VKORC1 (совместное или изолированное C+1173T и G+3673A) составила 66,7% у мужчин и 69,7% у женщин, в целом по выборке – 68,3%. Мутантный аллель 1173 встречался у 62,1% обследуемых (64,1% мужчин и 60,5% женщин). Аллель 1173 в гетерозиготной форме (C/T) был обнаружен у 56,4% мужчин и у 53,5% женщин, а в целом – у 54,8% обследуемых. Мутантная гомозиготная форма аллеля 1173 (T/T) встречалась у 7,3% больных (7,7% мужчин и 6,9% женщин).

Полиморфизм аллеля 3673 был обнаружен у 64,1% мужчин и у 65,1% женщин (в целом по вы-

Table 6. Features of the use of products affecting the activity of warfarin, depending on sex, age and the presence of atrial fibrillation

Таблица 6. Особенности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина, в зависимости от пола, возраста и наличия ФП

Подвыборки	Продукты (баллы)		
	повышающие активность варфарина	понижающие активность варфарина	влияющие на активность варфарина
Мужчины	32,3±16,4	64,4±23,6	89,2±38,4 ¹
Женщины	38,3±17,2	56,9±24,5	102,7±36,6
Респонденты до 64 лет	37,0±18,1	60,8±23,8	97,8±38,6
Респонденты 65 лет и старше	36,0±18,5	64,1±26,4	100,2±41,6
Респонденты с ФП	34,9±18,3	59,3±25,9	94,3±40,8
Респонденты без ФП	29,7±13,1	63,4±23,78	100,7±38,6

¹Мужчины/Женщины: Mann-Whitney, p=0,0169, z=-2,38
Данные представлены в виде M±SD
ФП – фибрилляция предсердий

борке – у 64,6%). Аллель 3673 в гетерозиготной форме (G/A) обнаружен у 50% больных ФП (48,7% мужчин и 51,2% женщин). Гомозиготная форма аллеля 3673 (A/A) в целом встречалась у 14,6% обследуемых (15,4% мужчин и 13,9% женщин). Выявленные мутации указанных аллелей гена *VCORC1* в разной степени повышают активность филлохинон-эпоксидредуктазы и могут стать причиной развития геморрагических осложнений на фоне терапии варфарином.

Для оценки роли пищевых предпочтений в безопасности и эффективности варфаринотерапии в рамках исследования было сформировано отдельное направление, в котором учитывали объем и кратность употребления пищевых продуктов, повышающих и ингибирующих активность варфарина. В частности, выявляли различия в питании больных ФП, нуждающихся и не нуждающихся в коррекции диеты, роль приверженности к модификации образа жизни в коррекции диеты, а так же вклад нарушений рекомендаций по соблюдению диеты в развитие осложнений. Помимо Омска исследование проводили в удаленных от него регионах (Калининград, Прокопьевск, Петропавловск, Северо-Курильск).

При анализе рационов питания у респондентов с ФП (99,2±41,9 балл) и без ФП (100,8±38,6 балл) различия отсутствовали (Wald-Wolfowitz; p=0,82). Анализ частоты употребления продуктов, повышающих (37,0±19,5 балл против 37,3±17,98 балл; p=0,16; Wald-Wolfowitz) и понижающих активность варфарина (62,2±26,3 балл против 63,4±23,8 балл; p=0,95; Wald-Wolfowitz), у респондентов с ФП и без ФП Омского региона не показал статистически значимых различий. Схожая картина получена и по другим

регионам. Таким образом, не было выявлено статистически значимых отличий в диете у пациентов с ФП и без ФП. Отсутствовали они и с учетом возраста и пола (табл. 6).

При анализе рационов питания больных ФП, принимающих и не принимающих варфарин в Омской выборке, оказалось, что их питание не отличается (85,4±47,0 балл против 107,3±42,1 балл, p=0,9; Wald-Wolfowitz). В группе продуктов, повышающих (26,1±21,4 балл против 35,3±18,5 балл, p=0,9, Wald-Wolfowitz) и понижающих активность варфарина (59,25±28,24 балл против 71,9±21,8 балл, p=0,9; Wald-Wolfowitz), была отмечена тенденция к уменьшению количества баллов риска у пациентов, принимающих варфарин. Полученный результат, выглядящий угрожающе с учетом доказанных пищевых взаимодействий варфарина, может быть вызван низкой приверженностью к модификации образа жизни, неинформированностью респондентов, отсутствием у респондентов осознания важности модификации диеты и недостаточной настойчивостью врача в отношении соблюдения диеты.

Учитывая, что исследование выполнялось в условиях реальной медицинской практики, не все пациенты получали адекватную современным взглядам антитромботическую терапию. Так 62 респондентам был назначен варфарин, 27 – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), остальные получали антиагреганты, либо вообще не получали антитромботической терапии. В проспективной части исследования было зарегистрировано 35 случаев (18 женщин, 17 мужчин) геморрагических осложнений, и 9 случаев (3 женщины, 6 мужчины) тромбоэмболических осложнений, 3 из которых стали летальными. При изучении

Table 7. Adherence of respondents depending on the presence of complications of anticoagulant therapy
Таблица 7. Приверженность у респондентов в зависимости от наличия осложнений антикоагулянтной терапии

Критерий	Показатели приверженности		
	МС	МОЖ	ЛТ
С осложнениями в исходе	59,91±20,16	56,1±19,52	64,7±20,14
Без осложнений в исходе	68,4±19,36	62,1±18,64	68,9±19,61

¹Mann-Whitney, Z, p=0,036
МС – медицинское сопровождение, МОЖ – модификация образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия

частоты развития осложнений и их связи с оцениваемыми предикторами риска выявлено, что низкая приверженность является ведущей причиной, определяющей развитие осложнений антикоагулянтной терапии варфарином. При недостаточном уровне приверженности к медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и лекарственной терапии осложнения встречались значимо чаще ($p < 0,05$; Pearson), а уровень приверженности в группе без осложнений был статистически значимо выше (табл. 7).

У респондентов, в большом объеме употреблявших продукты, понижающие активность варфарина, значимо меньше отмечалось (33,3% против 42,9%) количество случаев осложнений терапии варфарином, чем при умеренном их употреблении ($p < 0,05$; Pearson), что объясняется снижением доли геморрагических осложнений в общем количестве осложнений у таких больных. При этом у респондентов, употреблявших значительное количество продуктов, понижающих активность варфарина, регистрировалось значимо большее количество тромбоэмболических осложнений (4,8% против 11,1%, $p < 0,05$; Pearson). Полученные данные демонстрируют важность приверженности к модификации образа жизни и пищевого поведения в терапии варфарином.

Выявленный у участников исследования полиморфизм генов системы гемостаза подтвердил закономерную связь его распространенности в выборке с геморрагическими и тромбоэмболическими исходами. Ограниченный объем выборки определялся содержанием решаемой задачи – выявлением главенствующей роли приверженности (прежде всего, к медицинскому сопровождению, т.е. – готовности к регулярному контролю МНО) даже на фоне наличия генетически обусловленных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики варфарина. Геморрагических осложнений у гетерозигот гена *CYP2C9*, *C+1173T*, *G+3673A* гена *VKORC1* было значимо больше, чем у нормальных гомозигот, а у гетерозигот *G+3730A* гена *VKORC1* тромбоэмболических осложнений меньше, чем у полиморфных гомозигот (7,1% против 33,3%, $p < 0,05$, Pearson). Однако сам факт наличия полиморфизма того или иного гена не являлся самостоятельным фактором осложнений или не-

эффективности терапии, для реализации которых необходимо дополнительное условие – недостаточная приверженность.

Выполненный комплексный анализ особенностей приверженности к лечению, клинически значимых пищевых предпочтений и мутаций системы гемостаза позволил выделить предикторы риска осложнений пероральной антикоагулянтной терапии и обосновать подходы к следующему индивидуализированному выбору антикоагулянтов у больных ФП.

Авторы полагают, что перед назначением антикоагулянта следует количественно оценить приверженность к лечению. При достаточной приверженности к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни больному ФП может быть назначен любой антикоагулянт (варфарин, либо ПОАК). Больные ФП с недостаточной приверженностью к лекарственной терапии – наиболее неоднозначная группа больных, поскольку назначение ПОАК при недостаточной приверженности к лекарственной терапии, учитывая короткий период полувыведения препаратов данной группы, повышает риск неэффективности терапии. В свою очередь на фоне приема варфарина отмечена тенденция к снижению и без того низкой приверженности к лекарственной терапии у мужчин. Таким образом при назначении варфарина мужчинам рационально использовать доступные методы повышения приверженности. Больным ФП с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению следует воздержаться от варфарина, или выполнить фармакогенетическое исследование мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*. При отсутствии клинически значимых мутаций таким больным могут быть назначены любые антикоагулянты, при наличии таких мутаций препаратами первого выбора являются ПОАК. У больных ФП с недостаточной приверженностью к модификации образа жизни следует воздержаться от приема варфарина, или оценить клинически значимые пищевые предпочтения. При выявлении в их рационах пищевых продуктов с потенциально опасными взаимодействиями с варфарином таким больным в качестве антикоагулянтов первого выбора следует назначать ПОАК. При отсутствии этих продуктов, или их

наличии в незначительном количестве таким больным может быть назначен любой из применяемых антикоагулянтов.

Таким образом у больных ФП с высокой частотой и комбинированным сочетанием выявленных предикторов риска антикоагулянтной терапии, включая недостаточную приверженность к лечению, значительную распространенность мутаций системы гемостаза и неготовность модифицировать пищевые предпочтения, скорее всего, будет правильным индивидуализировать подход к выбору антикоагулянта. Последовательная оценка указанных предикторов позволит минимизировать риски и повысить эффективность антикоагулянтной терапии у больных ФП. Результатом расширения проспективных исследований должна стать разработка унифицированного алгоритма оптимизации курации таких пациентов в условиях реальной медицинской практики.

Заключение

Среди участников исследования высока доля больных ФП с недостаточной приверженностью к лечению, маркерами которой являются мужской пол, постоянная форма фибрилляции предсердий и возраст младше 65 лет. Частота осложнений и неэффективности антикоагулянтной терапии у этих больных тесно связана с недостаточной приверженностью к лечению, в структуре которой ведущим неблагоприятным фактором является низкая приверженность именно к медицинскому сопровождению.

В исследуемой выборке у больных ФП выявлена очень высокая (более 2,3 мутаций на 1 респондента) распространенность мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*,

что является самостоятельным фактором риска, который необходимо учитывать при назначении антикоагулянтной терапии.

Употребление пищевых продуктов, способных влиять на антикоагулянтную терапию варфарином, не имеет выраженных региональных особенностей, и значимо не различается у респондентов без ФП и с ФП, а у последних – как у принимающих, так и не принимающих варфарин. Независимо от региональной специфики и вида антикоагулянтной терапии женщины с ФП, несмотря на более высокую приверженность к лечению, модифицируют диету значимо хуже мужчин. У больных ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, в рационе которых преобладают продукты, понижающие активность варфарина, тромбозэмболические осложнения встречаются значимо чаще.

Вероятно, индивидуализированный выбор антикоагулянта у больных ФП рационально основывать на структурированной количественной оценке приверженности к лечению. При выявленной низкой приверженности к лечению и выборе варфарина в качестве антикоагулянта, безопасность его применения рационально подтвердить исследованием фармакогенетического статуса и (или) пищевых предпочтений пациента.

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. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical recommendations, 2017. Available at: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>. Checked by 01/22/2018 (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации, 2017. Доступно на: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>. Проверено 22.01.2018].
2. Poopak B, Rabieipoor S, Safari N, et al. Identification of *CYP2C9* and *VKORC1* polymorphisms in Iranian patients who are under warfarin therapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2015;9(4):185-92.
3. Tatsumi A., Kadobayashi M., Iwakawa S. Effect of Ethanol on the Binding of Warfarin Enantiomers to Human Serum Albumin. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(4):826-9. doi: 10.1248/bpb.30.826.
4. Mellen CK, Ford M, Rindone JP. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(1): 139-142. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03674.x.
5. Al-Arif MN, Wajid S, Al-Manie NK, et al. Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci.* 2016 Jan-Feb; 32(1): 229-233. doi: 10.12669/pjms.321.8902.
6. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *Med Life.* 2015;8(2):171-5.

About the Authors:

Julia P. Skirdenko – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University
Nikolay A. Nikolayev – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University

7. Fung E, Patsopoulos NA, Belknap SM, et al. Effect of genetic variants, especially *CYP2C9* and *VKORC1*, on the pharmacology of warfarin. *Thromb Hemost.* 2012; 38(8): 893-904. doi: 10.1055/s-0032-1328891.
8. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., et al. *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* allele variants of *CYP2C9* cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2004;(6):47-50. (In Russ.) [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и соавт. Аллельные варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский Кардиологический Журнал.* 2004;6:47-50]. doi: 10.15829/1560-4071-2004-6-47-50.
9. Nikolaev N.A. Guide to Clinical Studies of Internal Diseases: A Scientific Monograph. Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya; 2015. (In Russ.) [Николаев Н.А. Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней: научная монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2015].

Сведения об авторах:

Скирденко Юлия Петровна – ассистент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ
Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ

Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход

Игорь Геннадьевич Бакулин, Сергей Анатольевич Сайганов,
Мария Игоревна Скалинская*, Екатерина Васильевна Сказываева,
Игорь Вадимович Лапинский

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

В связи с увеличением продолжительности жизни современного человека в последние годы среди клиницистов приобретают большой интерес вопросы коморбидных состояний. Коморбидность, нарастающая с возрастом пациентов, может снижать их приверженность к лечению, в том числе, и по причине использования многокомпонентных режимов терапии, что, в свою очередь, ведет к снижению эффективности проводимого лечения. В связи с этим возникает необходимость индивидуального подбора терапевтических схем лечения с минимальными лекарственными взаимодействиями. В статье на примере клинического случая представлен лечебно-диагностический алгоритм для коморбидного пациента при сочетании патологии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Выбор лечебно-диагностического алгоритма основывался на современных российских и зарубежных рекомендациях. Акцент сделан на стратификации как гастроэнтерологических, так и кардиологических факторов риска, и стратегии выбора ингибиторов протонной помпы в зависимости от клинической динамики. Дано обоснование замены ингибиторов протонной помпы с учетом вероятности межлекарственных взаимодействий у пациента с высокой степенью кардиологического риска, принимающего ацетилсалициловую кислоту и имеющего высокий риск развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Приведены данные нескольких крупных метаанализов, отражающих подходы по снижению риска развития гастропатий, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами, при приеме дезагрегантов, а также проведения эрадикационной терапии у данной группы больных.

Ключевые слова: коморбидность, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Бакулин И.Г., Сайганов С.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Лапинский И.В. Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):65-69. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-65-69

Comorbid Patient in Gastroenterology: Individual Approach

Igor G. Bakulin, Sergey A. Sayganov, Maria I. Skalinskaya*, Ekaterina V. Skazyvayeva, Igor V. Lapinskiy
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya ul. 41, St. Petersburg, 191015 Russia

In connection with the increase in the life expectancy of modern people, in recent years questions of comorbid conditions have become of great interest among clinicians. Comorbidity, which increases with the age of patients, may reduce their adherence to treatment, including because of the use of multicomponent regimens of therapy, which in turn leads to a decrease in the effectiveness of the treatment. In this regard, there is a need for individual adjustment of therapeutic regimens with minimal drug interactions. In the article, a clinical case is presented as a therapeutic and diagnostic algorithm for a comorbid patient with combination of the digestive and cardiovascular systems disorders. The choice of therapeutic-diagnostic algorithm was based on modern Russian and foreign recommendations. The emphasis is on the stratification of both gastroenterological and cardiologic risk factors, and the strategy for choosing proton pump inhibitors, depending on clinical dynamics. The rationale for the replacement of proton pump inhibitors is given, taking into account the probability of inter-drug interactions in a patient with high cardiovascular risk taking acetylsalicylic acid and having a high risk of gastrointestinal tract bleeding. The data of several large meta-analyses reflecting approaches to reduce the risk of gastropathy associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs due to the use of disaggregants as well as eradication therapy in these patients are presented.

Keywords: comorbidity, proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory medicines.

For citation: Bakulin I.G., Sayganov S.A., Skalinskaya M.I., Skazyvayeva E.V., Lapinskiy I.V. Comorbid Patient in Gastroenterology: Individual Approach. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):65-69. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-65-69

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mskalinskaya@yahoo.ru

Введение

В последние годы среди клиницистов приобретают все больший интерес и активно обсуждаются вопросы сочетанных заболеваний и коморбидных состояний.

Известно, что сочетание патологических состояний взаимно изменяет классическую клиническую картину болезни, чаще всего утяжеляет течение заболеваний и увеличивает количество осложнений. Сочетание нескольких заболеваний у одного пациента называют коморбидностью (полиморбидностью). Понятие «коморбидность» было предложено в 1970 г. A.R. Feinstein.

Received / Поступила: 05.09.2017

Accepted / Принята в печать: 19.10.2017

В последние годы в связи с эволюцией представлений под коморбидностью чаще понимают наличие дополнительного заболевания, которое уже существует или может появиться самостоятельно, и всегда отличается от текущего заболевания.

Классификация коморбидных состояний была предложена в 1998 г. Н.С. Краемер и М. Van den Akker, в которой были представлены следующие варианты коморбидности: причинная, осложненная, ятрогенная, неутонченная и случайная.

1. Причинная коморбидность обусловлена повреждением органов и систем, вызванных единым патологическим фактором.

2. Осложненная коморбидность представляет собой результат основного заболевания, которое в той или иной степени повреждает органы-мишени.

3. Ятрогенная коморбидность обусловлена заранее известным развитием коморбидного состояния при неблагоприятном воздействии диагностического или терапевтического воздействия на больного.

4. Неутонченная коморбидность. Об этом варианте коморбидности говорят в том случае, когда предполагается наличие единых механизмов развития болезней, составляющих общую клиническую картину, но для подтверждения этого тезиса требуется проведение определенных исследований.

5. «Случайная» коморбидность. Развитие сопутствующей патологии, патогенетически не зависящей от основного заболевания.

Следует принимать во внимание, что коморбидность пациентов может снижать их приверженность к лечению по причине многокомпонентных режимов терапии, и поэтому возникает необходимость индивидуального подбора оптимальных терапевтических схем лечения с минимальными лекарственными взаимодействиями.

Клинический случай

На примере клинического случая рассмотрим алгоритм выбора терапевтической схемы для коморбидного пациента.

В декабре 2016 г. пациентка В., 60 лет, обратилась на прием к гастроэнтерологу. Целью консультации было получение заключения для выполнения кардиохирургического вмешательства. При активном расспросе пациентка указывала на частые боли в спине, по поводу которых длительное время принимала диклофенак, а также на общую слабость в течение последних 2 нед.

Жалоб со стороны пищеварительной системы ранее не отмечала. Пациентка имеет длительный анамнез курения, а также страдает ожирением (индекс массы тела – 33,8 кг/м²). Пациентка наблюдается у кардиолога по поводу ишемической болезни сердца (ИБС,

стенокардия напряжения ФК 2) и гипертонической болезни 2 степени, 2 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. По поводу этих заболеваний пациентка принимала ингибиторы АПФ, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 325 мг/сут; АСК), гиполипидемические средства (статины), антиангинальные препараты по требованию (нитраты). Больной планировалось проведение стентирования коронарных артерий.

Обращает на себя внимание указание на сердечно-сосудистые заболевания у кровных родственников (ИБС – у отца, гипертоническая болезнь – у сестры).

В день обращения проведена фиброгастродуоденоскопия, в ходе которой были выявлены множественные эрозии антрального отдела желудка с признаками состоявшегося кровотечения. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) положительный.

Пациентке был сформулирован диагноз:

Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит. Гастропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), с эрозиями в антральном отделе, состоявшееся кровотечение (от декабря 2016 г.). Высокий риск повторных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения ФК-2. Гипертоническая болезнь 2 стадии 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Дорсопатия пояснично-грудного отделов позвоночника. Ожирение алиментарного генеза, 2 степени (ИМТ-33,8 кг/м²).

В первую очередь у таких пациентов оценивается уровень риска неблагоприятного развития или возникновения осложнений заболевания. Так, применение шкал риска в отношении оценки развития серьезных кардиоваскулярных событий с учетом имеющихся факторов риска (ишемическая болезнь сердца, возраст, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение) позволило оценить риск как очень высокий (вероятность развития тяжелых кардиоваскулярных проявлений в ближайшие 10 лет – 20-30%), что нашло отражение в диагнозе.

Доказанным средством профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС наряду с коррекцией образа жизни является назначение антиагрегантной терапии – АСК, а также прием антигипертензивных препаратов, статинов.

АСК достаточно редко приводит к развитию больших кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями в системе гемостаза, например, гемофилией [1]. Наиболее частой нежелательной реакцией,

связанной с приемом АСК, является НПВП-гастропатия, наблюдающаяся у 25% больных, и в 5-10% случаев являющаяся причиной отмены препарата [2]. Наиболее опасной формой НПВП-гастропатии при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение. При приеме низких доз АСК частота подобных осложнений составляет 2-3% [3].

По данным Lanas A. и соавторов (2011), выполнивших мета-анализ исследований с применением малых доз АСК, риск любых кровотечений возрастал в 1,54 раза [относительный риск (ОР) 1,54; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,34-1,74], риск клинически значимых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – в 1,55 раза (ОР 1,55; 95% ДИ – 1,27-1,9), риск фатальных кровотечений существенно не менялся [2].

Факторами риска, повышающими вероятность кровотечений из ЖКТ, являются: возраст старше 60 лет; патология верхних отделов ЖКТ в анамнезе, особенно, язвенная болезнь и ее осложнения; комбинированное назначение различных НПВП; высокие дозы НПВП; совместное назначение НПВП и глюкокортикоидов; наличие хеликобактерной инфекции (*H. pylori*) [4-8].

Существует несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии и назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Наличие у нашей пациентки таких факторов, как возраст, осложненный анамнез по кровотечениям из ЖКТ (2016 г.), наличие хеликобактерной инфекции позволило отнести ее в группу высокого риска развития НПВП-гастропатий.

Одной из сложных проблем в похожих случаях является решение о возможности полной отмены НПВП, поскольку вертебральный болевой синдром (в некоторых случаях – суставной) значительно снижает качество жизни и зачастую ограничивает физическую активность пациентов, что, в свою очередь, лимитирует возможность коррекцию гиподинамии.

Попытка модифицировать факторы риска в данном случае будет заключаться в рекомендации избегать приема НПВП внутрь для купирования болей в позвоночнике, прибегая к помощи местнодействующих невоспалительных препаратов (мази, гели, кремы), поскольку необходимо учитывать потенцирование сердечно-сосудистых осложнений при длительном приеме селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ). Так, относительный риск сердечно-сосудистых осложнений составил 1,21 (95% ДИ 1,0-1,48) для лиц, принимавших НПВП более 1 года, для нефатального острого инфаркта миокарда – 1,34 (95% ДИ 1,06-1,70) [9].

В случае, если пациентке все же требуется регулярный прием НПВП, то следует обратить внимание на высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) – прием возможен непродолжительным курсом и в сочетании с ИПП [10].

Эффективным методом предупреждения осложнений со стороны ЖКТ является проведение эрадикационной терапии (уровень рекомендации А, уровень доказанности 1В, согласно Маастрихтскому соглашению V). Частота пептических кровотечений снижается после эрадикации *H. pylori* инфекции даже при отсутствии гастропротективной терапии (уровень рекомендации В, уровень доказанности 2В) [8, 11]. Аналогичны и подходы в рекомендациях Американских кардиологической и гастроэнтерологической ассоциациях, Европейской гастроэнтерологической ассоциации.

Нашей пациентке была назначена эрадикационная трехкомпонентная терапия с применением ИПП (дважды в день в стандартной дозировке), кларитромицина (500 мг 2 р/д) и амоксициллина (1000 мг 2 р/д) в течение 14 дней.

После антихеликобактерной терапии пациентке были назначены ИПП длительно. Назначение ИПП при терапии АСК, по данным F.K. Chan, уменьшает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ в сравнении с монотерапией клопидогрелом, при одинаковой частоте кровотечений из нижних отделов гастроинтестинального тракта [5].

Все многочисленные исследования и созданные на их основе рекомендации свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у пациентов с НПВП/АСК-индуцированной гастропатией/язвой в анамнезе (рис.1) [4-7, 12].

Выбор препарата определялся внушительной доказательной базой (более 7300 пациентов, принимавших участие в различных международных исследованиях: PLUTO, VENUS, NASA1, NASA2, SPACE1, SPACE2, ASTERIX, OBERON), показавших эффективность эзомепразола как в отношении лечения так и профилактики НПВП-ассоциированных поражений верхних отделов ЖКТ [13-15].

Так, в крупном международном многоцентровом (240 центров; n=2688) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (OBERON, 2011 г.) изучалось применение эзомепразола для предупреждения ульцерогенеза у пациентов с повышенным риском, принимающих низкие дозы АСК (75-325 мг/сут). Установлено, что однократный прием эзомепразола в дозах и 20 мг и 40 мг уменьшает риск изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки в группе высокого риска на фоне приема АСК в кардиологических дозах практически одинаково.

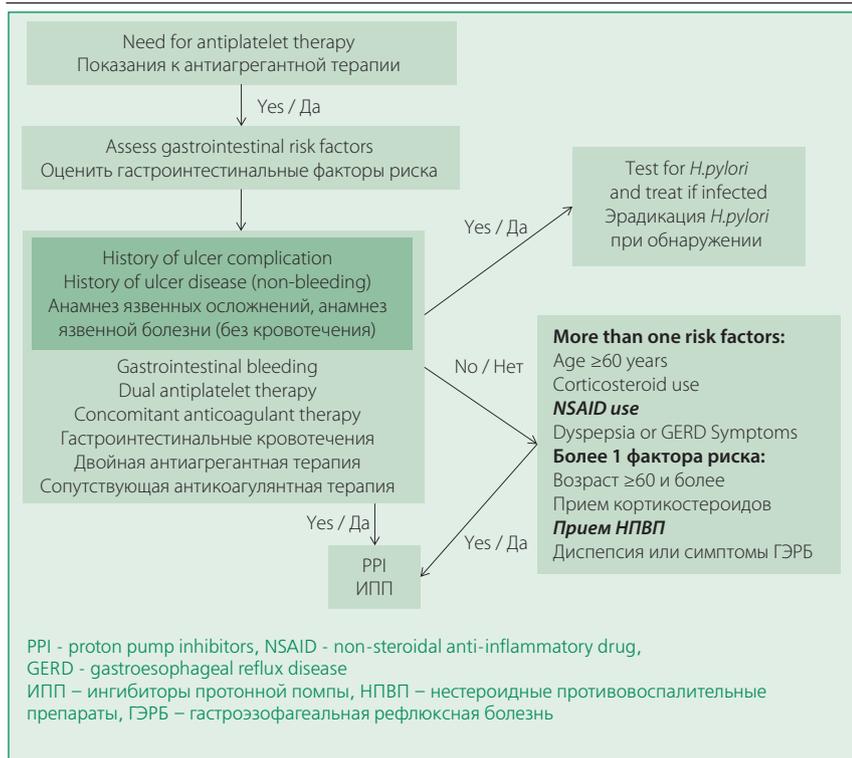


Figure 1. Algorithm for minimizing of gastrointestinal bleeding [adapted from 12]

Рисунок 1. Алгоритм минимизации желудочно-кишечного кровотечения [адаптировано из 12]

Таким образом, рекомендации по терапии для больной А. выглядели следующим образом:

1. Возобновить прием АСК 100 мг/сут и эзомепразола 20 мг 1 р/сут за 30 мин до еды (за 30 мин до завтрака).

2. Устранить возможные дополнительные факторы риска гастроинтестинальных осложнений на фоне приема кардиологических доз АСК:

а. Эрадикационная терапия в течение 14 дней:
– ИПП 20 мг 2 р/д за 30 мин до завтрака и ужина;
– амоксициллин 1000 мг 2 р/сут;
– кларитромицин 500 мг 2 р/сут;
– висмут трикалия дицитрата 240 мг 2 р/сут (назначение висмута было продиктовано необходимостью повышения эффективности антихеликобактерной терапии [10]);

б. Прекращение курения;

с. Коррекция массы тела, коррекция гиподинамии;

д. Избегать приема НПВП, при возможности отдавать предпочтение местным формам.

3. Регулярный прием рекомендованных антигипертензивных препаратов, статинов.

4. Осуществить контроль эффективности эрадикации с помощью 13С-уреазного дыхательного теста как наиболее эффективного неинвазивного метода инфицированности хеликобактером [16].

В феврале 2017 г. пациентке В. было выполнено стентирование коронарных артерий, после чего боль-

ной была назначена двойная антитромбоцитарная терапия: комбинации АСК 100 мг/сут с клопидогрелом 75 мг/сут.

Данные ряда клинических исследований – CURE [17], MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients) [18], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [19] доказывают возможность увеличения риска развития гастроинтестинальных осложнений в случае применения такой комбинации по сравнению с монотерапией только одним из них.

Итак, диагноз пациентки в феврале 2017 г. после оперативного лечения сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: ИБС, стенокардия напряжения ФК-2, состояние после стентирования коронарных артерий (февраль 2017 г.). Гипертоническая болезнь 2 стадия, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Сопутствующие заболевания: эрозивный гастрит, НПВП-индуцированный, осложненный кровотечением (от декабря 2016 г.), *H.pylori*-позитивный, эрадикация 2016 г. (эффективность неизвестна). Ожирение 2 степени. Дорсопатия пояснично-грудного отдела позвоночника.

На основании согласованного мнения экспертов оргкомитета ACCF/ACG/ANA основной группой гастропротективных препаратов в данной ситуации (двойная антиагрегантная терапия) являются ИПП [12].

Исходя из рекомендаций FDA, Европейского медицинского агентства, консенсуса ведущих Американских профессиональных сообществ пациентке рекомендована замена ИПП на пантопразол, поскольку пантопразол не ингибирует цитохром P450 2C19 и не влияет на скорость метаболической активации клопидогрела, тогда как другие ИПП (омепразол и эзомепразол), ингибируя цитохром P450 2C19, уменьшают положительные (деагрегантные) эффекты клопидогрела, замедляя его переход из пролекарства в собственно активную субстанцию [20-22].

Итоговые рекомендации для пациентки представлены следующим образом:

1. Клопидогрел 75 мг/сут

2. АСК 100 мг/сут

3. Пантопразол 40 мг однократно за 30 мин до завтрака

4. Продолжение приема антигипертензивных препаратов и статинов под контролем артериального давления и уровня липидов.

5. Активный образ жизни.
6. Избегать приема НПВП
7. Уточнить эффективность проведенной эрадикации.

Заключение

На конкретном клиническом примере продемонстрирован алгоритм выбора диагностики и лечения коморбидного больного при разных сценариях развития патологии, учитывающий существующие подходы и рекомендации. Было показано, что проблема

коморбидности оставляет множество вопросов у практикующих специалистов и часто требует у лечащего врача широких знаний, а иногда – и мультидисциплинарного подхода.

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

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

References / Литература

1. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:199-233. doi: 10.1378/chest.08-0672.
2. Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. Dig Liver Dis. 2001;2:29-34. doi: 10.1016/S1590-8658(01)80156-0.
3. Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. Br J Clin Pharmacol. 1993;219-26.
4. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660.
5. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol. 2008;103(11):2908-18. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02200.x.
6. Lanza FL., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009;104(3):728-38. doi: 10.1038/ajg.2009.115.
7. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group.. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. Aliment Pharmacol Ther. 2009;481-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03905.x.
8. Zakharova NV, Bakulin IG, Simanenkov VI, Maslygina AA. Review of the recommendations of the fifth Maastrichtian. Florentine consensus on the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. Farmateka. Gastroenterologija / Gepatologija. 2016, 5 (16): 8-27. (In Russ.) [Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского. Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. Фарматека. Гастроэнтерология / Гепатология. 2016;5(16):8-27].
9. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. BMC Med. 2005;3:17. doi: 10.1186/1741-7015-3-17.
10. Karpov OI, Zakharova NV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes. Manual for Clinical Pharmacology for General Practitioners. St. Petersburg: SPbMAPO; 2006. (In Russ.) [Карпов О.И., Захарова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болевых синдромов. Пособие по клинической фармакологии для врачей общей практики. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2006].
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
12. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. J Am Coll Cardiol. 2008 Oct 28;52(18):1502-17. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.002.
13. Hawkey C., Talley N.J., Yeomans N.D. et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterology. 2005;100(5):1028-36. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41465.x.
14. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterology. 2006;101(4):701-10. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x.
15. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterology. 2008;103(10):2465-73. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01995.x.
16. Zakharova NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. The prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroenterological patients in St. Petersburg. Farmateka. Gastroenterologija / Gepatologija. 2016;5(16):33-9. (In Russ.) [Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Саблин О.А. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. Фарматека. Гастроэнтерология / Гепатология. 2016;5(16):33-9].
17. Yusuf S, Mehta S.R., Zhao F. et al. On Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2003;107:966-72. doi: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
18. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol. 2002;40:1366-74. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02336-7.
19. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
20. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B. S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Drug Safety. 2006;29(9):769-84.
21. Juurlink D.N., Gomes T, Ko D.T. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180(7): 713-8. doi: 10.1503/cmaj.082001.
22. Li X. Q., Andersson T. B., Ahlstrom M. et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos. 2004; 32:821-7. Doi: 10.1124/dmd.32.8.821.

About the Authors:

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

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

Maria I. Skalinskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Ekaterina V. Skazyayeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Igor V. Lapinskii – MD, Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Сведения об авторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

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

Скалинская Мария Игоревна – к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Сказыяева Екатерина Васильевна – к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Лапинский Игорь Вадимович – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Ассоциация использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования

Евгения Игоревна Суворова*, Светлана Анатольевна Шальнова,
Анна Васильевна Концевая, Александр Дмитриевич Деев,
Анна Владимировна Капустина, Юлия Андреевна Баланова
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

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

Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: Москва: Бойцов С.А., Чазов Е. И., Жернакова Ю.В., Гомыранова Н.В., Константинов В.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В., Карпов Ю. А., Балахонова Т. В., Добровольский А. Б., Доценко А. Н., Еганян Р. А., Масенко В. П., Панченко Е. П., Постнов А. Ю., Пустеленин А. В., Рогоза А. Н., Титов В. Н. Санкт-Петербург: Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Баранова Е.И., Костарева А.А. Владивосток: Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В., Владикавказ: Толпаров Г.В., Астахова З. Т.; Вологда: Шабунцова А.А., Калашников К.Н., Леонидова Г. В., Калачикова О.Н., Попов А.В., Ильин В.А., Россошанский А. И., Кондакова Н. А., Устинова К. А. Волгоград: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Воронеж: Черных Т.М., Фурменко Г.И., Минаков Э. В., Бондарцов Л.В., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Хвостикова А.Е. Иваново: Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Корулина Л.В.; Кемерово: Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Черкас Н.В., Данильченко Я.В.; Красноярск: Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Аристов А.И., Руф Р.Р., Косинова А.А., Шматова Е.Н., Каскаева Д.С.; Оренбург: Либис Р.А., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Лопина Е.А., Кондратенко В.Ю., Сафонова Д.В.; Самара: Дупляков Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А. 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 ассоциации использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности (ВН) с основными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц трудоспособного возраста по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы. Анализ проведен на материале исследования ЭССЕ-РФ (13 регионов РФ). Использованы стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии оценки. В анализ включены результаты опроса участников исследования об обращениях за медицинской помощью и ВН в течение предшествующих 12 мес. Рассчитывали среднее число амбулаторных обращений, госпитализаций (в том числе, длительность), вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и ВН (количество дней и случаев) на 1 участника исследования и ассоциации с ФР ССЗ. Проводился сравнительный анализ распределений обращаемости за медицинской помощью и ВН, а также логистический регрессионный анализ для прогнозирования вероятности обращения к врачу, госпитализации, вызова СМП и оформления листа ВН в зависимости от наличия ФР ССЗ.

Результаты. Обследовано 21923 человека возраста 25-64 лет, мужчин 8373 (38%), женщин 13550 (62%). Количество мужчин, которые госпитализировались (1 раз и более), значительно возрастало в группе лиц, употреблявших табак (1,22; $p < 0,05$) и имевших ожирение (1,32; $p < 0,05$); вызывавших СМП также было значительно больше среди курящих (1,41; $p < 0,05$) и с повышенным уровнем глюкозы (1,38; $p < 0,05$); тогда как количество лиц, оформлявших лист ВН, статистически значимо увеличивалось только среди употреблявших табак (1,29; $p < 0,05$). Количество обратившихся за медицинской помощью женщин, кроме госпитализации и оформлявших лист ВН, значительно увеличивалось только среди курящих. Частота обращений за медицинской помощью и наступления ВН в зависимости от наличия/отсутствия ФР, а также средняя длительность госпитализаций и ВН на 1 человека различалась незначительно как у мужчин, так и у женщин. Наличие ожирения у женщин – самый ресурсоемкий ФР, так же как курение у мужчин, и ассоциируется с увеличением вероятности использования всех типов медицинской помощи и оформления листов ВН. Курение и гипергликемия у женщин статистически значимо повышает вероятность использования большинства изучаемых ресурсов здравоохранения, тогда как у мужчин наличие гипергликемии повышает только вероятность вызова СМП (1,38; $p < 0,05$), а ожирение – госпитализации (1,32; $p < 0,05$). Повышенное артериальное давление статистически значимо влияет только на вызов СМП у обоих полов. Повышенный уровень общего холестерина у мужчин ассоциировался со снижением вероятности обращения за любым типом медицинской помощи.

Заключение. Таким образом, в трудоспособном возрасте наблюдается статистически значимая ассоциация использования ресурсов системы здравоохранения с наличием ФР, которая варьирует в зависимости от типа медицинской помощи, пола и ФР.

Ключевые слова: факторы риска, расходование ресурсов системы здравоохранения, госпитализации, скорая медицинская помощь, обращения за медицинской помощью, временная нетрудоспособность, трудоспособный возраст.

Для цитирования: Суворова Е.И., Шальнова С.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Баланова Ю.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциация использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):70-76. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-70-76

Association of risk factors for non-communicable diseases with health care resources utilization and temporary disability according to data of population study in Russian Federation

Evgenia I. Suvorova*, Svetlana A. Shalnova, Anna V. Kontsevaya, Alexander D. Deev, Anna V. Kapustina, Yulia A. Balanova on behalf of the participants of the ESSE-RF study

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

Aim. To analyze the associations of health care system resources utilization and temporary disability (TD) with the main risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD) in working age population based on ESSE-RF study data.

Material and methods. The analysis was based on ESSE-RF study data (13 regions of the Russian Federation). Standard epidemiological survey methods and evaluation criteria were used. The analysis included results of a survey of the ESSE-RF study participants about the utilization of health services and TD during last 12 months. Average number of outpatient visits, hospitalizations (including duration of in-hospital treatment and number of cases), ambulance calls and TD (a number of days and cases) per one study participant and associations with RF for CVD were estimated. We conducted a comparative analysis of the utilization of health services and TD in association with cardiovascular RF, also logistic regression analysis was performed to predicting the likelihood of outpatient visits, hospitalizations, ambulance calls and TD.

Results. A total of 21,923 individuals in the 25-64 age group were included: men – 8,373 (38%) and women – 13,550 (62%). Number of men who was hospitalized significantly increased in group with tobacco consumption (1,41; $p < 0,05$) and obesity (1,32; $p < 0,05$), also number of participants who call to ambulance increased among smoking men (1,41; $p < 0,05$) and with hyperglycemia (1,38; $p < 0,05$), at the same time number of persons with cases of TD significantly increased just only among smokers (1,29; $p < 0,05$). At the same time, number of women who used health services (exclude in-hospital treatment) and who had a case of TD was significantly increased just only among smokers. The frequency of the utilization of health services and TD cases, the average number of days of hospitalizations and days of TD cases for 1 person depending on the presence/absence of RF had small difference in both men and women. Female obesity is the most resource-intensive RF, as well as male smoking, and was associated with an increase in the likelihood of using all types of medical care and TD cases. Smoking and hyperglycemia significantly increased the likelihood of utilization the most of health services in women, whereas in men hyperglycemia increased only the probability of ambulance calls (1,38; $p < 0,05$), and obesity – only hospitalizations (1,32; $p < 0,05$). Hypertension significantly affected only to ambulance calls in both men and women. Hypercholesterolemia was associated with decreased likelihood of the utilization health services in men.

Conclusion. So, there is a significant association of the health care utilization with the RF depending on the type of medical care, sex and RF.

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

For citation: Suvorova E.I., Shalnova S.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Balanova Y.A. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Association of risk factors for non-communicable diseases with health care resources utilization and temporary disability according to data of population study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):70-76. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-70-76

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): evgen-k@yandex.ru

Received / Поступила: 05.11.2017

Accepted / Принята в печать: 22.01.2018

Использование ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности (ВН), как правило, изучается в клинических исследованиях как критерии эффективности лечения [1-2]. Вместе с тем эти параметры могут быть изучены в рамках эпидемиологических исследований с учетом влияния различных факторов риска (ФР) [3]. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их ФР связаны со значимыми социально-экономическими потерями, обусловленными расходованием ресурсов здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам и наступлением случаев ВН [5-7]. Эти дан-

ные важны для оценки ущерба на популяционном уровне как неинфекционных заболеваний (что можно также изучать по данным официальной статистики), так и факторов риска (что данные статистики делать не позволяют).

По данным систематического обзора, объединившего результаты 15 исследований, было показано, что опрос позволяет получить достоверные данные об использовании ресурсов системы здравоохранения [4].

До настоящего времени подобного анализа об ассоциациях ФР ССЗ и ресурсов здравоохранения в Рос-

сийской популяции трудоспособного возраста не проводилось.

Цель исследования: изучить ассоциации использования ресурсов системы здравоохранения и ВН с основными ФР ССЗ у лиц трудоспособного возраста по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы

Для анализа использованы данные многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012-2013 гг. в 13 регионах Российской Федерации. В рамках исследования были опрошены и обследованы представительные выборки населения в возрасте 25-64 лет из следующих регионов: Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Оренбургская, Томская, Кемеровская, Тюменская области, города Самара, Санкт-Петербург, Владивосток, Вологда, Красноярск, Республика Северная Осетия-Алания. Методология исследования ЭССЕ-РФ, формирование представительных выборок и структура вопросника были подробно описаны ранее [8-10]. Исследование было одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров: Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Использованы стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии оценки.

В рамках анализа участники исследования были поделены на группы в соответствии с наличием основных ФР: повышенное артериальное давление (АД), ожирение, повышенный уровень общего холестерина (ОХС), повышенный уровень глюкозы в крови, потребление табака (курение).

В качестве критериев деления на группы были приняты следующие положения:

- За повышенный уровень АД принимали значение систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. [11], независимо от приема антигипертензивных препаратов.
- Ожирение определяли по величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²;
- Повышенный уровень ОХС соответствовал концентрации этого показателя в сыворотке крови $\geq 5,0$ ммоль/л [10-11];
- Повышенный уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л [10-11];
- По статусу курения участники поделены на лиц, никогда не потреблявших табак, и курящих, либо бро-

сивших курить. Данные по потреблению табака получены с помощью стандартного вопросника, разработанного на основе адаптированных международных методик [10,12].

Для оценки использования ресурсов системы здравоохранения анализировали результаты опроса участников исследования ЭССЕ-РФ о количестве обращений к врачу, госпитализациях, вызовах скорой медицинской помощи (СМП) в течение предшествующих 12 мес и ВН, а также длительность госпитализаций и ВН.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 3.3.3. Определяли среднее количество обращений к врачу, случаев ВН (количество листов ВН), госпитализаций, вызовов СМП на 1 участника исследования, а также среднее количество дней ВН и госпитализаций.

Проводился сравнительный анализ распределений обращаемости за медицинской помощью и ВН в группах трудоспособного населения у лиц с изучаемыми ФР. В каждой группе рассчитывалась количество участников, 1 и более раз обратившихся к врачу, оформивших лист ВН, госпитализированных и вызывавших СМП в течение 12 мес. В каждой группе проводилась процедура стандартизации прямым методом с использованием Европейского стандарта возрастной структуры населения.

Для прогнозирования вероятности обращения за медицинской помощью и наступления ВН в зависимости от наличия/отсутствия ФР с контролем на возраст был проведен логистический регрессионный анализ. В качестве объясняющих признаков были приняты следующие переменные: повышенное АД, ожирение, повышенный уровень ОХС, повышенный уровень глюкозы в крови, потребление табака. Зависимыми переменными выступали: факт обращения за медицинской помощью и наступление ВН. В результате проведения логистического регрессионного анализа были построены статистические модели для прогнозирования вероятности обращения к врачу, госпитализации, вызова СМП и оформления листа ВН, в которых были рассчитаны оценки регрессионных β -коэффициентов и вычислены отношения шансов (ОШ) для каждого изучаемого ФР для мужчин и для женщин.

Результаты

В анализ включены результаты обследования 21923 человек 25-64 лет, в том числе, 8373 (38%) мужчин, и 13550 (62%) женщин.

В табл. 1 представлены средние значения частоты обращений за медицинской помощью и частоты наступления случаев ВН, а также среднее количество

Table 1. The frequency of visits to a doctor for medical care and temporary incapacity for work in a working-age population by risk factors (per person)

Таблица 1. Средние значения частоты обращений к врачу за медицинской помощью и ВН в популяции трудоспособного возраста по ФР (на 1 человека)

Мужчины		Обращение к врачу	Госпитализация		Вызов СМП	ВН	
			п	п дней		п	п дней
Курение	не курил	2,2	1,3	17,0	1,4	1,3	16,2
	курил/курит	2,3	1,3	17,8	1,5	1,3	16,3
Уровень АД	АД<140/90	2,2	1,3	17,9	1,4	1,3	16,4
	АД≥140/90	2,4	1,3	17,2	1,5	1,4	16,1
ИМТ	ИМТ<30	2,2	1,3	17,9	1,5	1,3	16,0
	ИМТ≥30	2,5	1,3	16,9	1,4	1,4	16,8
Уровень глюкозы в крови	Глюкоза<7,0	2,2	1,3	17,4	1,5	1,3	16,3
	Глюкоза≥7,0	3,3	1,2	17,7	1,4	1,4	16,4
Общий холестерин	ХС<5,0	2,3	1,3	18,3	1,4	1,4	16,9
	ХС≥5,0	2,3	1,2	16,9	1,5	1,3	15,8
Все мужчины		2,3	1,3	17,5	1,5	1,3	16,3
Женщины		Обращение к врачу	Госпитализация		Вызов СМП	ВН	
			п	п дней		п	п дней
Курение	не курил	2,8	1,2	17,4	1,9	1,4	17,5
	курил/курит	2,8	1,2	15,9	1,8	1,5	17,8
Уровень АД	АД<140/90	2,7	1,2	16,7	1,8	1,4	17,7
	АД≥140/90	3,1	1,2	17,5	2,1	1,4	17,4
ИМТ	ИМТ<30	2,6	1,2	16,6	1,7	1,4	17,3
	ИМТ≥30	3,1	1,3	17,8	2,2	1,4	18,1
Уровень глюкозы в крови	Глюкоза<7,0	2,7	1,2	17,1	1,8	1,4	17,7
	Глюкоза≥7,0	4,6	1,3	17,4	2,5	1,6	17,4
Общий холестерин	ХС<5,0	2,6	1,2	15,9	1,8	1,4	15,9
	ХС≥5,0	3	1,2	17,7	2	1,4	18,7
Все женщины		2,8	1,2	17,1	1,9	1,4	17,6
Все		2,6	1,2	17,2	1,8	1,4	17,1

ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ХС – холестерин, СМП – скорая медицинская помощь, ВН – временная нетрудоспособность

дней госпитализации и ВН на 1 человека для мужчин и для женщин 25-64 лет. У мужчин среднее число обращений к врачу было несколько меньше, чем у женщин, и составило 2,3 раза в год на одного человека против 2,8, мужчины госпитализировались в среднем немного чаще женщин (1,3 против 1,2 раза в год, соответственно), хотя число вызовов СМП в группах мужчин было на 0,4 раза меньше женщин (1,5 и 1,9, соответственно). Вместе с тем, количество случаев ВН 1,3 (1,3-1,4) у мужчин было зарегистрировано меньше, чем у женщин – 1,4 (1,4-1,5), пребывание на больничном листе у мужчин было также менее продолжительным, и составило 16,3 (15,8-16,9) дней по сравнению с 17,6 (15,9-18,7) дней у женщин.

Различия между группами в зависимости от наличия и отсутствия ФР наблюдались как у мужчин, так и у женщин, и варьировали в зависимости от ФР и вида медицинской помощи.

При анализе стандартизованных показателей обращаемости за медицинской помощью (табл. 2), оказалось, что у мужчин три ФР (курение, ожирение и гипергликемия) ассоциированы со статистически значимым увеличением использования ресурсов системы здравоохранения, в то время как у женщин только один (курение). Так, среди курящих мужчин экстренная медицинская помощь, стационарное лечение и оформление листа ВН потребовались большему числу лиц, чем в группе лиц, никогда не употреблявших табак. Похожая ситуация наблюдалась и у женщин, где среди курящих значимо возрастало количество тех, кто обращался к врачу (62,9 против 57,4), вызывал СМП (13,0) и оформлял лист ВН (23,4) хотя бы один раз за предшествующие 12 мес. В группе мужчин с повышенным уровнем глюкозы значимо возрастало число лиц, которые вызывали СМП и госпитализировались, а в группе с ожирением возрастало

Table 2. The uptake of medical care and temporary disability in the working age population on risk factors (for 100 people)
Таблица 2. Обращаемость за медицинской помощью и ВН в популяции трудоспособного возраста по ФР
(на 100 человек)¹

Мужчины		Обращение к врачу		Госпитализация		Вызов СМП		ВН	
		n	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ
Курение	не курил	43,5	41,1-46,1	7,2	6,2-8,2	5,7	4,9-6,7	16,3	14,8-17,9
	курил/курит	46,5	44,7-48,3	9,1*	8,3-9,9	8,3*	7,5-9,1	19,9*	18,7-21,2
Уровень АД	АД<140/90	45,1	43,2-47,1	8,3	7,4-9,1	6,8	6,0-7,6	19,0	17,7-20,3
	АД≥140/90	45,9	43,4-48,5	8,8	7,7-9,9	8,6	7,5-9,7	18,7	17,0-20,4
ИМТ	ИМТ<30	44,7	43,0-46,4	7,8	7,1-8,5	7,0	6,4-7,7	18,5	17,5-19,7
	ИМТ≥30	47,8	44,7-51,0	9,9*	8,7-11,4	8,4	7,2-9,8	19,3	17,3-21,4
Уровень глюкозы в крови	Глюкоза<7,0	45,4	43,9-47,0	8,3	7,7-9,0	7,1	6,6-7,8	18,8	17,8-19,8
	Глюкоза≥7,0	49,1	41,6-58,1	13,7*	9,7-19,4	11,5*	8,0-16,6	19,1	14,3-25,5
Общий холестерин	ХС<5,0	47,1	44,7-49,6	9,4	8,3-10,5	8,0	7,1-9,1	18,7	17,2-20,3
	ХС≥5,0	45,2	43,3-47,3	8,2	7,4-9,1	7,0	6,3-7,8	19,2	17,9-20,5

Женщины		Обращение к врачу		Госпитализация		Вызов СМП		ВН	
		n	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ
Курение	не курил	57,4	55,8-59,0	9,4	8,8-10,0	9,9	9,3-10,5	20,6	19,6-21,6
	курил/курит	62,9*	60,1-65,7	10,5	9,4-11,7	13,0*	11,7-14,3	23,4*	21,7-25,2
Уровень АД	АД<140/90	58,1	56,5-59,7	9,2	8,6-9,9	9,8	9,2-10,5	21,1	20,2-22,2
	АД≥140/90	59,6	56,0-63,4	10,5	9,0-12,3	11,8	10,4-13,4	20,6	18,6-23,0
ИМТ	ИМТ<30	57,7	56,1-59,4	9,1	8,5-9,7	9,8	9,1-10,4	20,7	19,7-21,7
	ИМТ≥30	60,9	57,8-64,3	9,5	8,4-10,7	11,6	10,4-13,0	22,6	20,6-24,8
Уровень глюкозы в крови	Глюкоза<7,0	58,7	57,3-60,1	9,5	9,0-10,1	10,5	9,9-11,1	21,2	20,3-22,1
	Глюкоза≥7,0	62,0	51,9-75,1	11,4	7,6-18,8	13,6	9,5-21,3	22,4	16,3-32,0
Общий холестерин	ХС<5,0	59,3	57,1-61,5	9,3	8,5-10,3	10,6	9,7-11,6	20,9	19,6-22,2
	ХС≥5,0	59,5	57,6-61,6	10,2	9,4-11,1	10,8	10,0-11,6	21,6	20,3-22,9

¹стандартизованная по возрасту
*p<0,05 по сравнению с не имеющими ФР
ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ХС – холестерин, СМП – скорая медицинская помощь, ВН – временная нетрудоспособность, ДИ – доверительный интервал

только количество тех, кому потребовалось лечение в условиях стационара. По остальным показателям статистически значимых различий не было выявлено.

При проведении логистического регрессионного анализа показано, что вероятность обращения к врачу у мужчин статистически значимо прогнозирует потребление табака (1,12; p<0,05) и повышенный уровень ОХС (0,89; p<0,05), в то время как у женщин это – потребление табака (1,26; p<0,05), ожирение (1,12; p<0,05) и высокий уровень глюкозы в крови (1,65; p<0,05) (табл. 3). Статистически значимо чаще госпитализируются курящие мужчины (1,22; p<0,05), а также мужчины, имеющие ожирение (1,32; p<0,05) и высокий уровень ОХС (0,85; p<0,05), у женщин факторами, статистически значимо ассоциированными с госпитализациями, оказались ожирение (1,16; p<0,05) и высокий уровень глюкозы (1,67; p<0,05). Все изучаемые ФР статистически значимо прогнозируют вероятность вызова СМП (кроме ожирения у мужчин и повышенного уровня ОХС у женщин). Вероятность наступления случаев ВН у мужчин значимо увеличивает только потребление табака (1,29;

p<0,05), тогда как у женщин – потребление табака (1,17; p<0,05) и ожирение (1,14; p<0,05).

Обсуждение

Анализ использования ресурсов системы здравоохранения и ВН на популяционном уровне в рамках исследования ЭССЕ-РФ позволил исследовать ассоциации обращений за медицинской помощью и ВН в течение 1 года с наличием основных ФР ССЗ у лиц трудоспособного возраста. Ряд факторов риска ассоциирован со статистически значимым увеличением обращаемости за медицинской помощью, этими факторами оказались курение, ожирение, гипергликемия, в меньшей степени – повышенное АД. Сходные результаты получены в крупном популяционном исследовании в США, где было показано, что наличие ФР ассоциировалось с большей вероятностью обращения за медицинской помощью и потреблением ресурсов системы здравоохранения [13-14].

Курение – один из самых опасных ФР, в списке заболеваний, вызываемых курением – ССЗ, рак, респираторные болезни и другие заболевания. Поэтому не

Table 3. Results of logistic regression analysis of the probability of treatment for medical help and temporary disablement
Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа вероятности обращения за медицинской помощью и ВН

Мужчины	Обращение к врачу		Госпитализация		Вызов СМП		ВН	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Курение	1,12*	1,02-1,24	1,22*	1,03-1,45	1,41*	1,17-1,71	1,29*	1,14-1,46
Уровень АД	1,03	0,93-1,13	0,96	0,81-1,14	1,21*	1,01-1,46	0,96	0,85-1,09
ИМТ	1,10	0,99-1,22	1,32*	1,11-1,57	1,16	0,96-1,40	1,07	0,93-1,22
Уровень глюкозы в крови	1,14	0,94-1,39	1,22	0,91-1,61	1,38*	1,02-1,84	0,97	0,76-1,24
Общий холестерин	0,89*	0,81-0,98	0,85*	0,72-1,00	0,84*	0,70-0,99	1,05	0,93-1,18
Включено в анализ	7823		7811		7813		7773	
Женщины	Обращение к врачу		Госпитализация		Вызов СМП		ВН	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Курение	1,26*	1,15-1,37	1,13	0,99-1,30	1,36*	1,20-1,55	1,17*	1,06-1,30
Уровень АД	1,08	0,99-1,17	1,13	1,00-1,29	1,21*	1,08-1,37	1,00	0,90-1,11
ИМТ	1,12*	1,03-1,22	1,16*	1,03-1,32	1,26*	1,12-1,41	1,14*	1,04-1,26
Уровень глюкозы в крови	1,65*	1,38-1,96	1,67*	1,36-2,04	1,39*	1,14-1,69	1,01	0,82-1,22
Общий холестерин	0,97	0,89-1,04	1,04	0,91-1,18	0,96	0,85-1,08	1,08	0,98-1,19
Включено в анализ	13029		12993		13001		12592	

*p<0,05
ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ХС – холестерин, СМП – скорая медицинская помощь, ВН – временная нетрудоспособность, ДИ – доверительный интервал

удивительно, что в нашем исследовании показано, что потребление табака статистически значимо увеличивает вероятность обращения за всеми видами медицинской помощи и наступления ВН, кроме вероятности госпитализации женщин. Об этом же сообщают Wacker с соавт. [6] и Vals с соавт. [15], которые продемонстрировали статистически значимую связь потребления табака с использованием ресурсов системы здравоохранения в популяции трудоспособного возраста Германии и Эстонии.

Повышенный уровень АД неожиданно мало ассоциирован со статистически значимым увеличением обращений за медицинской помощью, так значимо возрастает только вероятность вызова СМП независимо от пола. В исследовании, проведенном Natarajan S., Nietert P.J. продемонстрировано, что среди жителей США с повышенным АД также статистически значимо увеличивалась вероятность обращения в отделение скорой помощи [14].

Значимость ожирения как ФР существенно возросла в РФ [16]. Ожирение среди женщин – один из самых ресурсоемких ФР, вносящий значимый вклад в повышенное использование всех видов медицинской помощи, и также увеличивающий вероятность наступления ВН, в то время как мужчины с ожирением чаще госпитализируются. Распространение ожирения способствует увеличению нагрузки на систему здравоохранения, что подтверждается результатами исследований, проведенных в США, Эстонии и Австралии [15, 17-18].

Исследователи из США, изучавшие влияние ФР на потребление ресурсов здравоохранения, отмечают, что наибольшая вероятность обращения за медицинской помощью наблюдается среди лиц с высоким уровнем глюкозы в крови (>125 мг/дл или >7,0 ммоль/л) [7, 14]. В нашем исследовании были получены схожие данные у женщин, тогда как у мужчин эти показатели с высокой степенью вероятности ассоциировались только с госпитализацией.

Мы получили обратную зависимость между уровнем ОХС и использованием ресурсов здравоохранения у мужчин. Существует ряд зарубежных исследований, результаты которых показывают статистически значимую связь низкого уровня ОХС с увеличением смертности от ССЗ [19-20]. В ходе анализа было выявлено, что повышенный уровень ОХС ассоциирован со снижением вероятности обращения за медицинской помощью у мужчин, что, возможно, косвенно связано с увеличенным показателем смертности среди лиц с пониженным ОХС [19-20].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют статистически значимые ассоциации ФР с расходом ресурсов здравоохранения, несколько различные у мужчин и женщин.

Заключение

Впервые на популяционном уровне изучено использование ресурсов системы здравоохранения у лиц трудоспособного возраста, а также зависимость различных вариантов обращения за медицинской по-

мощью и ВН с основными ФР ССЗ. Полученные результаты будут использованы для оценки экономического бремени ФР ССЗ. Увеличение инвестиций в профилактику, прежде всего популяционную, позволит достичь снижения распространенности ФР и затрат на лечение в будущем.

References / Литература

1. Cook J., Drummond M., Heys J.F. Economic endpoints in clinical trials. *Statistical Methods in Medical Research*. 2004;13:157-76. doi: 10.1093/epirev/24.1.80.
2. Ramsey S, Wilke R, Briggs A. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*. 2005;8(5):521-33. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00045.x.
3. Boccolini C.S., de Souza Junior P.R. Inequities in Healthcare utilization: results of the Brazilian National Health Survey, 2013. *International Journal for Equity in Health*. 2016;15:150. doi: 10.1186/s12939-016-0444-3.
4. Leggett L.E., Khadaroo R.G., Holroyd-Leduc J. et al. Measuring Resource Utilization: A Systematic Review of Validated Self-Reported Questionnaires. *Medicine* 2016; 95(10):e2759. doi: 10.1097/MD.0000000000002759.
5. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. State Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(4):4-9. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(4):4-9].
6. Wacker M., Holle R., Heinrich J. et al. The association of smoking status with healthcare utilisation, productivity loss and resulting costs: results from the population-based KORA F4 study. *BMC Health Services Research*. 2013;13:278. doi: 10.1186/1472-6963-13-278.
7. Boudreau D.M., Malone D.C., Raebel M.A. et al. Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009;7(4):305-14. doi: 10.1089/met.2008.0070.
8. Boitsov S.A., Chazov E.I., Shlyakhto E.V., Shalnova S.A. et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шлякто Е.В., Шальнова С.А. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(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 ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):4-14.] doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
10. 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 ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 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] doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.

About the Authors:

Evgenia I. Suvorova – Junior 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

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

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, 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

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

Conflict of interest. All authors declare no conflict of interest.

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

11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.3109/08037051.2013.812549.
12. 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(1):293. doi: 10.1186/1471-2458-9-293.
13. Valero-Elizondo J., Salami J.A., Ogunmoroti O. Favorable Cardiovascular Risk Profile Is Associated with Lower Healthcare Costs and Resource Utilization: The 2012 Medical Expenditure Panel Survey. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9(2):143-53. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002616.
14. Natarajan S., Nietert P.J. Hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and their combinations increased health care utilization and decreased health status. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2004;57(9):954-61. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.01.011.
15. Vals K., Kivert R.A., Leinsalu M. Alcohol consumption, smoking and overweight as a burden for health care services utilization: a cross-sectional study in Estonia. *BMC Public Health*. 2013;13(1):772. doi: 10.1186/1471-2458-13-772.
16. Shalnova S. A., Deev A. D., Balanova Yu. A. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017;16(4):4-10. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2017; 16 (4): 4-10]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
17. Musich S., MacLeod S., Bhattarai G.R. et al. The impact of obesity on health care utilization and expenditures in a medicare supplement population. *Gerontology & geriatric medicine* 2016; 2:1-9. doi: 10.1177/2333721415622004.
18. Schlichthorst M., Sanci L.A., Pirkis J. et al. Why do men go to the doctor? Socio-demographic and lifestyle factors associated with healthcare utilisation among a cohort of Australian men. *BMC Public Health*. 2016;16(53):1028. doi: 10.1186/s12889-016-3706-5.
19. Nago N., Ishikawa S., Goto T., Kayaba K. Low Cholesterol is Associated With Mortality From Stroke, Heart Disease, and Cancer: The Jichi Medical School Cohort Study. *Journal of Epidemiology*. 2011;21(1):67-74. doi: 10.2188/jea.JE20100065.
20. Bae J.M., Yang Y.J., Li Z.M., Ahn .-O. Low Cholesterol is Associated with Mortality from Cardiovascular Diseases: A Dynamic Cohort Study in Korean Adults. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27(1):58. doi: 10.3346/jkms.2012.27.1.58.

Сведения об авторах:

Суворова Евгения Игоревна – м.н.с., лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦ ПМ

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

Концевая Анна Васильевна – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НИИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биostatистики, НИИЦ ПМ

Капустина Анна Владимировна – к.м.н., с.н.с, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НИИЦ ПМ

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

Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области

Игорь Владимирович Сергиенко, Алексей Аркадьевич Аншелес*

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Цель. Оценить распространенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в выборке пациентов Москвы и Московской области с гиперхолестеринемией (ГХС) на основании показателей липидного спектра, а также инструментальных методов обследования.

Материал и методы. В исследование включены две выборки пациентов старше 18 лет с уровнем общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 4,9$ ммоль/л. Пациенты первой выборки (n=60) включены с целью определения частоты вторичных гиперлипидемий при впервые выявленной ГХС с измерением уровня гормонов щитовидной железы, глюкозы и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}). У пациентов второй выборки (n=432) в рамках Российского регистра СГХС (РоСГХС) изучалась фармакотерапия, липидный профиль, расчет вероятности диагноза СГХС по критериям Голландских липидных клиник и Британским критериям (S. Vroom), дуплексное сканирование сонных артерий, перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузочной пробой.

Результаты. Частота встречаемости вторичных дислипидемий, обусловленных сахарным диабетом или гипотиреозом у пациентов с выраженной ГХС, составила 18,3%. В структуре гиполипидемической терапии у лиц с выраженной ГХС преобладает монотерапия аторвастатином (34,2%) или розувастатином (31,8%), комбинированная терапия статинами с другими гиполипидемическими препаратами (24,4%). Частота определенной СГХС по Голландским диагностическим критериям в исследуемой выборке пациентов с ГХС составила 15,3%, возможной – 18,1%. Пациенты с определенным диагнозом СГХС имели более высокий уровень ОХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 ($p < 0,001$), более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; $p = 0,02$) и триглицеридов ($p < 0,001$), при этом уровни ХС ЛПВП отличаются только в группе пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии. Пациенты с ГХС, находящиеся на гиполипидемической терапии, имели более высокие значения суммарного процента стенозов, числа атеросклеротических бляшек, толщину комплекса интима-медиа ($p < 0,001$). Пациенты на гиполипидемической терапии с определенным и возможным диагнозом СГХС имеют статистически значимо худшие значения показателей дуплексного сканирования. Последние имеют прямые связи с возрастом у обеих терапевтических групп и со значением ОХС в анамнезе в группе пациентов на гиполипидемической терапии ($p < 0,01$). У пациентов с ГХС и установленной ишемической болезнью сердца выявлена более высокая частота положительной нагрузочной пробы, более высокие значения показателей неоднородности и тяжести нарушений перфузии миокарда левого желудочка.

Заключение. Пациенты с выраженной ГХС и подозрением на СГХС в исследуемом регионе характеризуются удовлетворительной информированностью, но низкой приверженностью к терапии, которая, к тому же, крайне редко оказывается достаточной для достижения целевых значений ХС ЛПНП и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Это приводит к ранним проявлениям атеросклероза, включая характерные прогрессирующие нарушения кровоснабжения миокарда. Несмотря на проводимую работу по первичной профилактике, целесообразно рекомендовать направление таких пациентов в специализированные клиники для получения более квалифицированных консультаций и подбора оптимальной гиполипидемической терапии с обязательным дальнейшим контролем ее эффективности.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, профилактика, гиполипидемическая терапия, дуплексное сканирование, однофотонная эмиссионная томография, перфузия миокарда.

Для цитирования: Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):77-87. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-77-87

Identification of Patients with Familial Hypercholesterolemia in the Russian Population Using the Example of Moscow City and Moscow Region

Igor V. Sergienko, Alexey A. Ansheles*

National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) in a sample of Moscow city and Moscow region patients with hypercholesterolemia (HCh) based on lipid spectrum and instrumental methods.

Material and methods. The study included two samples of patients (age > 18 years), with total cholesterol (TCh) level ≥ 7.5 mmol/l and/or low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level ≥ 4.9 mmol/l. First sample (n=60) was included to determine secondary hyperlipidemia frequency in newly diagnosed HCh, with measurement of thyroid hormone, glucose and glycated hemoglobin (Hb_{A1c}) levels. Patients of the second sample (n=432) from Russian registry of FH (RuFH) were studied by drug therapy assessment, lipid profile measurements, calculation of FH probability according to Dutch and British criteria, carotids duplex scanning (CDS), cardiac perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) using rest/stress protocol.

Results. The incidence of secondary dyslipidemia due to diabetes or hypothyroidism in patients with severe HCh was 18.3%. Monotherapy with atorvastatin (34.2%) or rosuvastatin (31.8%), combined therapy with statins and other lipid-lowering drugs (24.4%) prevails in the structure of lipid-lowering therapy in patients with severe HCh. The frequency of "definite" FH according to Dutch criteria in HCh patients was 15.3%, "probable" – 18.1%. Patients with definite FH diagnosis showed higher level of TCh ($p < 0.001$), LDL cholesterol ($p < 0.001$), proprotein convertase subtilisin/kexin type

9 ($p < 0.001$), lower high-density lipoprotein (HDL; $p = 0.02$), and triglycerides ($p < 0.001$). At that HDL cholesterol levels differed only in patients treated with lipid-lowering drugs. Patients with lipid-lowering therapy had significantly higher values of total stenosis percent, the number of plaques, intima-media complex thickness ($p < 0.001$). Patients with lipid-lowering therapy with a definite and probable FH diagnosis had significantly worse values of CDS parameters. CDS parameters correlated with age in both therapeutic groups, and with maximal TCh levels in history in lipid-lowering therapy group ($p < 0.01$). Patients with HCh and established ischemic heart disease showed higher frequency of positive exercise test result, higher values of left ventricle myocardial perfusion heterogeneity and defect severity parameters according to SPECT.

Conclusion. Patients with severe HCh and suspected FH in Moscow city and region demonstrate satisfactory awareness, but low adherence to therapy, which is also extremely rarely sufficient to achieve target LDL levels and reduce coronary risks. This leads to early manifestations of atherosclerosis, including characteristic progressive impairments of myocardial perfusion. Despite the ongoing work on primary prevention, it is advisable to recommend sending such patients to specialized clinics for more qualified consultations and selection of optimal lipid-lowering therapy with mandatory further monitoring of its effectiveness.

Keywords: familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, prevention, lipid-lowering therapy, duplex scanning, single-photon emission tomography, myocardial perfusion.

For citation: Sergienko I.V., Ansheles A.A. Radionuclide Identification of Patients with Familial Hypercholesterolemia in the Russian Population Using the Example of Moscow City and Moscow Region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):77-87. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-77-87

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

Received / Поступила: 07.07.2017

Accepted / Принята в печать: 24.08.2017

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наследственным заболеванием, вызываемым генетическими мутациями. Они приводят к стойкому повышению липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), что сопровождается 20-ти кратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца. СГХС – относительно распространенное наследственное нарушение метаболизма липопротеидов в общей популяции (распространенность гетерозиготной СГХС – 1:300-500, гомозиготной СГХС – 1:1 млн.) [1].

Истинное количество больных СГХС в России неизвестно, поскольку отсутствуют программы для скрининга данных пациентов. Оценка распространенности данного заболевания в РФ в настоящее время базируется на результатах эпидемиологических исследований, проведенных в других странах, где существуют национальные регистры больных СГХС. Благодаря этим регистрам достигнуты результаты по раннему выявлению этой категории пациентов. Общепринятыми считаются критерии Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (Dutch Lipid Clinic Network), регистр Саймона Брума (Simon Broome Register), а также MEDPED.

Важно подчеркнуть, что СГХС – это заболевание с известными и эффективными методами лечения. Больные нуждаются в приеме лекарственных препаратов, корректирующих нарушения липидного обмена (статины, секвестранты желчных кислот, ингибиторы абсорбции холестерина). Создание регистров позволит оптимизировать выявление больных с СГХС, улучшить информированность больных о своем заболевании, повысить эффективность лечения и

значимо снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2].

Высокий риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) у этих пациентов диктует необходимость использования наиболее чувствительных методов выявления ранних нарушений кровоснабжения миокарда, вызванных атеросклеротическими нарушениями микроциркуляции. В этом плане незаменимым остается метод перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, поскольку данный радиофармпрепарат (РФП) проникает через мембрану интактных кардиомиоцитов и удерживается в митохондриях [3]. Это позволяет визуализировать клеточную перфузию миокарда с возможностью оценки тяжести преходящей ишемии миокарда, обусловленной как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами [4].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучения возможностей лабораторных и клинко-инструментальных методов исследования для выявления больных с семейной гиперхолестеринемией в рамках Москвы и Московской области. В задачи исследования была включена оценка частоты встречаемости СГХС и вторичных дислипидемий (обусловленных сахарным диабетом, гипотиреозом), выраженности атеросклероза сонных артерий, данных о перфузии миокарда левого желудочка по данным ОЭКТ, структуры гиполипидемической терапии у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и различной вероятностью диагноза СГХС.

Материал и методы

В исследование включены две выборки пациентов в возрасте старше 18 лет с уровнем общего холестерина (ОХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л. Отбор пациентов проводился на основании показателей липидного спектра по базам данных лабораторий Инвитро г. Москвы и Московской области с последующим включением в Российский регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС).

Пациенты первой выборки ($n=60$), из них 26 мужчин (43,3%), были включены в исследование с целью определения частоты вторичных гиперлипидемий у пациентов с впервые выявленной ГХС. У данных пациентов в расчеты были включены уровни тиреотропного гормона (ТТГ), глюкозы и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}). Поскольку пациенты с вторичной гиперлипидемией не могли быть включены в регистр РоСГХС (согласно его критериям исключения), их набор и обследование было проведено обособленно в ГБУ «Клинико-диагностический центр №4» г. Москвы. Средний возраст пациентов данной выборки составил 57 ± 13 лет, максимальный уровень ОХС в анамнезе – $8,8$ ($7,7-10,1$) ммоль/л.

Пациенты второй выборки ($n=432$) были обследованы в ФГБУ РКНПК МЗ РФ, и после подписания информированного согласия включены в регистр РоСГХС. Всем пациентам был выполнен сбор анамнеза, оценка факторов риска, сопутствующих заболеваний, в рамках основного визита был выполнен сбор данных о медикаментозной терапии, проведено повторное измерение показателей липидного профиля по стандартным протоколам, расчет риска ССО по шкале SCORE (в случае ее применимости), расчет вероятности диагноза СГХС по критериям Голландских липидных клиник и британским критериям (S. Broom) [5]. Уровень PCSK9 в плазме крови измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» (R&D Systems, USA), результаты фиксировались на микропланшетном ридере SUNRISE (Tecan, Австрия). У 417 пациентов (96,5%) выполнено дуплексное сканирование сонных артерий. В обработку была включена информация о количестве атеросклеротических бляшек (АСБ) и сумме процентных значений стенозов общих, внутренних и бифуркаций сонных артерий. У большинства обследуемых ($n=386$) была измерена толщина комплекса интимомедиа (ТИМ), при этом в расчеты было включено среднее арифметическое значение ТИМ справа и слева ($ТИМ_{cp}$).

Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -МИБИ по протоколу покой/нагрузка проводилась у двух групп пациентов. Целью проведения ОЭКТ миокарда у пациентов

группы 1 была оценка тяжести стабильных и преходящих нарушений перфузии, оценка характера и распространенности преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов с ГХС и документированным диагнозом ИБС. Целью проведения ОЭКТ миокарда у пациентов группы 2 была оценка изолированного влияния гиперхолестеринемии на клеточную перфузию миокарда. В данную подгруппу вошли 36 асимптомных пациентов, у которых были исключены какие-либо другие факторы, способные повлиять на перфузию миокарда. Оценка результатов ОЭКТ миокарда включала расчет количественных показателей неравномерности и тяжести нарушений перфузии ЛЖ (σ_{het} и σ_{sev}).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программного пакета SPSS 23 (IBM, США). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ или Me (Q_1-Q_3). Учитывая наличие четырех групп вероятности диагноза СГХС и наличия дополнительных факторов (в частности, влияния терапевтического фона), в расчетах применена общая линейная модель (GLM), включающая методы дисперсионного (ANOVA) анализа с последующим post-hoc-анализом по Шеффе. При сравнении категориальных данных использовался критерий χ^2 , корреляционный анализ проводился по Пирсону. При уровне значимости $p < 0,05$ межгрупповые различия трактовались как статистически значимые, $0,05 < p < 0,1$ – как тенденция.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, обследуемых вне регистра РоСГХС ($n=60$), уровень Hb_{A1c} составил $5,8 \pm 0,9\%$, при этом значение $\geq 6,5\%$ выявлено у 7 (11,7%) пациентов (2 мужчин и 5 женщин), уровень глюкозы – $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень ТТГ составил $2,54 \pm 0,98$ мМЕ/л, при этом его значение $> 4,0$ мМЕ/л выявлено у 6 (10%) пациентов. Из них у 4 (6,7%, 1 мужчина и 3 женщины) пациентов уровень ТТГ превышал 1,5 верхней границы нормы (6,0 мМЕ/л). Таким образом, вторичная гиперлипидемия заподозрена у 11 пациентов из 60 (18,3%). После медикаментозной коррекции уровня глюкозы и ТТГ липидный профиль был измерен повторно. Медиана ОХС составила $6,4$ [$5,1-6,9$] ммоль/л, максимальное значение не превышало $7,5$ ммоль/л, что указывало на вторичный характер гиперлипидемии у этих пациентов. Обследование данной подгруппы подтвердило, что набор пациентов в российский регистр РоСГХС проводился с исключением вторичной гиперлипидемии, и в данный регистр не попали пациенты с выраженным гипотиреозом и декомпенсированным сахарным диабетом.

В группе пациентов, включенных в регистр РоСГХС ($n=432$), утолщение ахиллового сухожилия отмечалось у 37 (8,6%) пациентов, среди их родственников

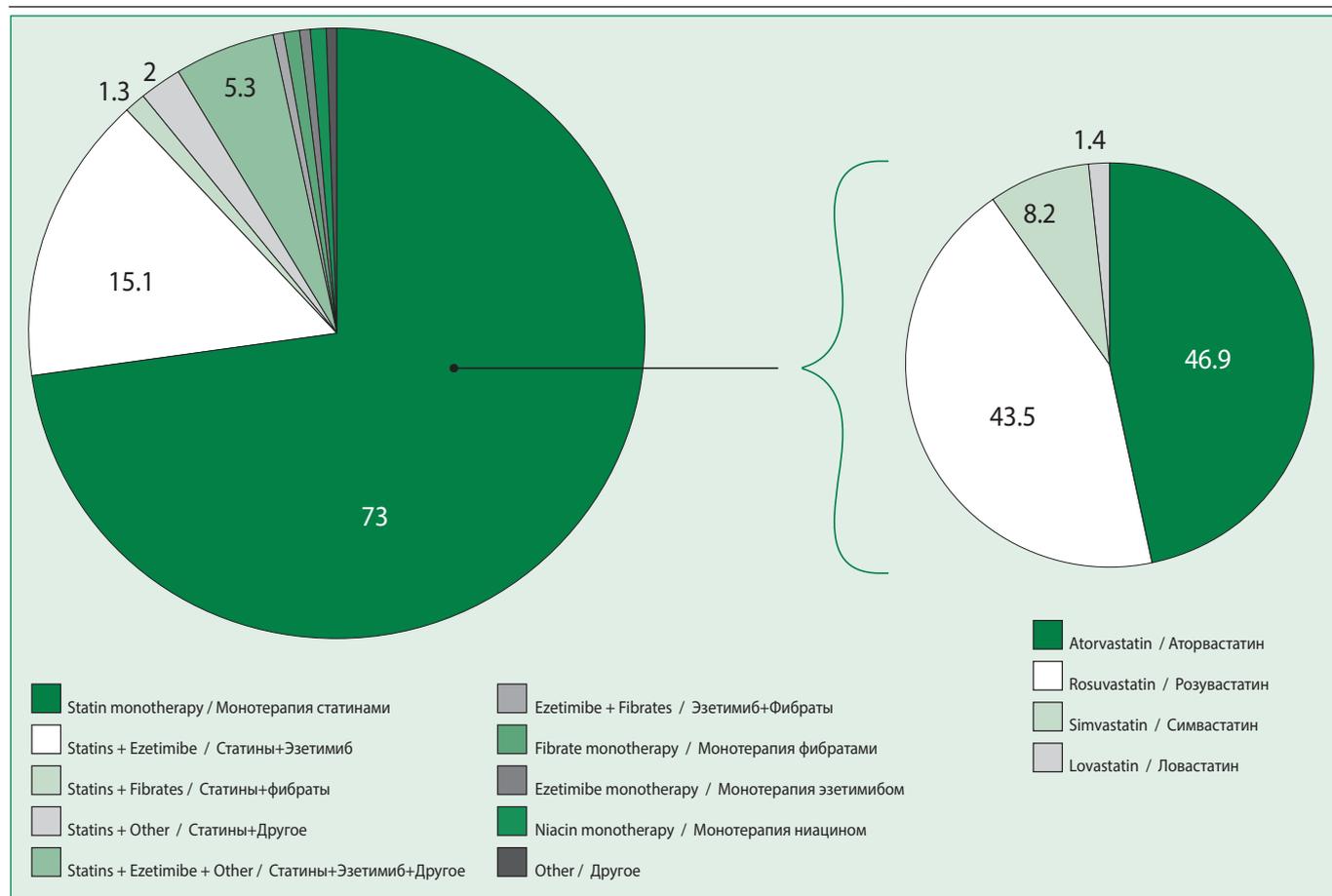


Figure 1. Structure of lipid-lowering therapy in patients with hypercholesterolemia
Рисунок 1. Структура гиполипидемической терапии у пациентов с ГХС

– в 3,5% случаев. У 77 (17,8%) пациентов ГХС была диагностирована впервые.

В регистр включались пациенты с различным терапевтическим фоном. Из 432 пациентов 280 (64,8%) не находились на гиполипидемической терапии, при том, что 223 (79,4%) из них знали о наличии у себя ГХС. Более того, из 84 пациентов с документированной ИБС на гиполипидемической терапии находились лишь 65 (77,3%). Средние значения уровня ОХС при измерении на основном визите составили 8,2 (7,7-9,0) ммоль/л, ХС ЛПНП – 5,9 (5,4-6,8) ммоль/л. При этом в группах пациентов, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии, эти значения не различались ($p=0,94$ и $p=0,40$, соответственно). Это связано с тем, что в группе пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии, были статистически значимо более высокие уровни ОХС в анамнезе ($p<0,001$).

Из 152 пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии, 147 (96,7%) принимали статины, в том числе, 36 (24,4%) – в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами. Структура гиполипидемической терапии в данной группе пациентов приведена на рис. 1. При этом, несмотря на назначе-

ние гиполипидемических препаратов, уровень ОХС на основном визите $<7,5$ ммоль/л отмечался лишь у 31 (20,4%), $<5,0$ ммоль/л – у 15 (9,9%) пациентов. Это может свидетельствовать о том, что при относительно хорошей информированности пациентов о наличии ГХС, их приверженность к гиполипидемической терапии является низкой, за исключением небольшой группы пациентов с наиболее тяжелой ГХС. Также это означает, что пациенты, находящиеся и не находящиеся на гиполипидемической терапии, представляют собой две группы, сильно различающиеся по клиническому состоянию и ведению, что требует отдельного подхода к анализу их клинических и инструментальных данных, полученных на основном визите.

Определенный диагноз СГХС, согласно критериям Голландских липидных клиник, был установлен у 66 (15,3%) пациентов (рис. 2). Результаты по Голландской и Британской шкалам в целом демонстрировали достаточную согласованность. Большинство расхождений, по-видимому, можно связать с тем, что по Голландским критериям имеется 4 градации вероятности диагноза СГХС, в то время как по Британским – только 3 [6]. Однако были выявлены и диаметрально проти-

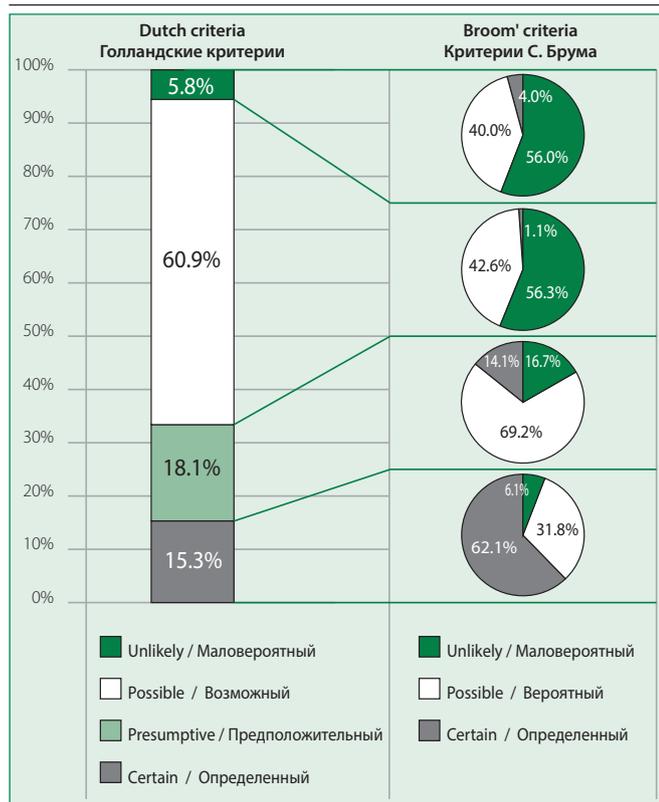


Figure 2. The probability structure of the diagnosis of familial hypercholesterolemia according to the Dutch criteria, and a comparison of these data with the results on the Broome' criteria

Рисунок 2. Структура вероятности диагноза СГХС согласно Голландским критериям, и сопоставление этих данных с результатами по шкале С. Брума

воположные случаи, которые следует рассмотреть более подробно. Так, определенный диагноз СГХС по Голландским критериям и маловероятный по Британским критериям был отмечен у 4 пациентов. У 3 из них отмечалось наличие липоидной дуги роговицы в возрасте до 45 лет (+4 балла), в том числе у 1 – в сочетании с установленной ранней ИБС (+2 балла), еще у 1 – наличие ЦВБ (+1 балл). В сочетании с высоким уровнем ХС ЛПНП число баллов Голландской шкалы у этих пациентов был >8, в то время как ни одного из пунктов Британских критериев отмечено не было. Обратная ситуация (определенный диагноз СГХС по Британским критериям и маловероятный по Голландским критериям) отмечалась у 1 пациента, имевшего тяжелый наследственный анамнез и максимальный уровень ОХС 11 ммоль/л, однако не имевшего персонального анамнеза, стигм, и находящегося на гиполипидемической терапии (на основном визите его уровень ОХС был 4,1 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,5 ммоль/л), что дало ему всего 2 балла по Голландской шкале. Таким образом, можно предположить несколько причин несогласованности данных двух шкал:

1. Отсутствие в Британской шкале таких признаков, как липоидная дуга роговицы, ИБС, ЦВБ (недооценка при наличии этих признаков)

2. Применение шкал к пациенту, находящемуся на терапии, эффективно снижающей уровень ХС ЛПНП (при этом число баллов Голландской шкалы будет занижено, а Британские критерии формально неприменимы при уровне ХС ЛПНП <4,9 ммоль/л)

3. Отсутствие данных генетического анализа, которые могли бы уравнивать результаты обеих шкал.

Согласно текущим Российским рекомендациям (2017) для выявления пациентов с СГХС считается возможным использование Голландских критериев без генетического анализа [7]. В связи с этим во избежание ошибочной оценки целесообразной видится оценка вероятности диагноза СГХС с одновременным использованием обеих шкал.

В рамках данного исследования было установлено, что пациенты на ГЛ-терапии и без нее представляют собой клинически различные группы, что требует их отдельного анализа. В частности, распределение вероятностей диагноза СГХС статистически значимо различалось в группах пациентов, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии (табл. 1).

Как следует из табл. 1, различия между уровнями ХС ЛПНП и PCSK9 в группах с различной вероятностью диагноза СГХС отмечался только у пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии.

Риск ССО по шкале SCORE был применим у 209 (48%) пациентов, в том числе, у 10 пациентов с установленным диагнозом СГХС согласно Голландским критериям, у 23 – с предположительным, у 162 – возможным и у 14 – маловероятным. Средние значения баллов SCORE составили 2 (1-4), высокий или очень высокий риск SCORE отмечен у 45 (21,5%) пациентов. При этом статистически значимых различий по бальной оценке SCORE в указанных группах выявлено не было (p=0,59). Это указывает на необходимость с осторожностью использовать шкалу SCORE применительно к пациентам с ГХС и отсутствием ИБС (и других состояний, при которых априори устанавливается высокий или очень высокий риск ССО).

Результаты дуплексного сканирования сонных артерий приведены в табл. 2. Статистически значимые различия показателей дуплексного сканирования при различной вероятности СГХС отмечались только у пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии.

Несмотря на то, что все исследуемые показатели дуплексного сканирования были достоверно хуже у пациентов с более высокой вероятностью СГХС, их связей с показателями липидного профиля на основном визите выявлено не было, как в целом, так и раз-

Table 1. Laboratory indices in patient groups by factors of probability of diagnosis of familial hypercholesterolemia and the presence of lipid-lowering therapy

Таблица 1. Лабораторные показатели в группах пациентов по факторам вероятности диагноза СГХС и наличия гиполипидемической терапии

Диагноз СГХС согласно Голландским критериям	1: Определенный	2: Предположительный	3: Возможный	4: Маловероятный	p*		
					Все	ГЛТ+	ГЛТ-
ОХС, ммоль/л	10,7 (8,1-12,8)	9,0 (8,0-9,7)	8,0 (7,7-8,5)	7,7 (7,5-7,9)	<0,001	<0,01	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	8,6 (6,1-10,2)	6,9 (6,2-7,4)	5,8 (5,5-6,1)	4,6 (4,2-4,9)	<0,001	<0,01	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,4±0,4	1,5±0,4	1,5±0,6	0,02	<0,01	0,63
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,1-2,1)	1,5 (1,0-2,0)	1,6 (1,2-2,3)	3,1 (2,0-4,5)	<0,001	<0,01	<0,01
СРБ, мг/дл	0,17 (0,10-0,73)	0,55 (0,17-1,00)	0,60 (0,10-1,30)	0,95 (0,70-1,20)	0,82	0,69	0,94
РСК9, мг/дл	530,3±251,2	374,1±149,8	355,2±109,1	399,4±85,9	<0,001	<0,005	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,7	5,4±0,7	5,6±0,8	5,6±0,8	0,13	0,77	0,40

*Общая линейная модель
ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок, ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Table 2. Parameters of duplex scanning of carotid arteries in patient groups by factors of probability of diagnosis of familial hypercholesterolemia and the presence of lipid-lowering therapy

Таблица 2. Показатели дуплексного сканирования сонных артерий в группах пациентов по факторам вероятности диагноза СГХС и наличия гиполипидемической терапии

Диагноз СГХС согласно Голландским критериям	1: Определенный	2: Предположительный	3: Возможный	4: Маловероятный	p*		
					Все	ГЛТ+	ГЛТ-
Суммарный % стенозов СА	110±85	82±74	64±58	20 (0-58)	<0,001	<0,001	0,06
Число АСБ	3,8±2,3	3,3±2,4	2,6±1,8	2,1±1,5	<0,001	<0,001	0,40
ТИМ _{ср}	0,87±0,23	0,74±0,24	0,69±0,17	0,61±0,15	<0,001	<0,001	0,15

*Общая линейная модель
СА – сонная артерия, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ТИМ – толщина интима-медиа, ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Table 3. Parameters of the loading test and perfusion single-photon emission tomography of the myocardium in patients with different probability of diagnosis of familial hypercholesterolemia and established ischemic heart disease (group 1) or without ischemic heart disease (group 2)

Таблица 3. Показатели нагрузочной пробы и перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов с различной вероятностью диагноза СГХС и установленной ИБС (группа 1) или без ИБС (группа 2)

Диагноз СГХС согласно Голландским критериям	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=32)		p* (общая модель)
	1: Определенный (n=13)	2: Предположительный (n=19)	2: Предположительный (n=9)	3: Возможный (n=27)	
Положительный результат нагрузочной пробы	5 (38,5%)	7 (58,3%)	0 (0%)	1 (3,7%)	<0,01**
METS	4,4±1,4	4,7±1,3	5,4±1,2	5,8±1,8	0,08
ФВ ЛЖ	59±10	58±11	66±8	68±9	0,15
Rest σ_{sev}	23,8±2,6	23,2±3,8	19,9±2,9	19,4±3,6	<0,001
Rest σ_{net}	6,8±0,6	6,6±0,4	6,6±0,8	6,0±0,6	<0,001

*Общая линейная модель, **тест тренд- χ^2 для таблицы 4x2
METS - metabolic equivalent task score
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

дельно у пациентов, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии. При этом следует отметить несколько более заметную корреляцию ХС ЛПВП с суммарным % стенозов сонных артерий

($r=-0,23$; $p<0,01$), числом АСБ ($r=-0,22$; $p<0,01$), ТИМ_{ср} ($r=-0,17$; $p<0,01$). Это можно объяснить тем, что уровни ОХС и ХС ЛПНП заметно варьировались на фоне терапии, в то время как уровень ХС ЛПВП на

фоне гиполипидемической терапии может изменяться не в столь значительной мере. При этом выявлены ожидаемые закономерности между показателями дуплексного сканирования и возрастом, а также с максимальным уровнем ОХС в анамнезе.

Перфузионная ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ выполнялась пациентам с ГХС по одному и тому же протоколу, в покое и после нагрузочной пробы. Однако контингент пациентов был различным, следовательно, различными были и задачи проведения данного исследования. Из 32 пациентов группы 1 (пациенты с ИБС) у 19, согласно Голландским критериям, был предположительный диагноз СГХС, у 13 – определенный. Из 36 пациентов группы 2 (асимптомные пациенты без ИБС) у 27 был возможный диагноз СГЗС, у 9 – предположительный. Таким образом, сформировалось 4 группы пациентов с выполненной ОЭКТ миокарда. При визуальном анализе томосцинтиграмм миокарда ЛЖ у всех пациентов отмечалась визуальная неравномерность перфузии миокарда, более выраженная при исследовании в покое и у пациентов 1 группы. Достоверных признаков преходящей ишемии миокарда ЛЖ у пациентов 2 группы не выявлялось. В группе 1 чаще отмечался положительный результат нагрузочной пробы, а преходящая ишемия трактовалась как достоверная у 13 пациентов (40,6%), и являлась в этих случаях субстратом установленной ИБС. Сравнение результатов нагрузочной пробы и количественных параметров нарушений перфузии в данных группах приведено в табл. 3.

В группе 2 выполнен корреляционный анализ параметров липидного профиля и неравномерности перфузии миокарда. Параметры тяжести нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в покое увеличивались по мере увеличения вероятности диагноза СГХС, и имели прямую корреляцию с уровнем ОХС и ХС ЛПНП (рис. 3).

Таким образом, в нашей работе получены данные о частоте встречаемости вторичных дислипидемий, обусловленных СД или гипотиреозом у пациентов с выраженной ГХС, она составила 18,3%. С одной стороны, это значение не столь высоко, с другой – оно требует исключения вторичной ДЛП у каждого пациента с повышенном уровнем ОХС, особенно, с учетом того, что такой анализ провести достаточно просто даже в первичном звене здравоохранения. При выявлении патологии щитовидной железы, сахарного диабета и других эндокринных заболеваний на первое место выходит коррекция проявлений этих заболеваний. Однако в случае сохранения высокого уровня ОХС после нормализации уровня глюкозы и компенсации гипотиреоза необходимо проводить коррекцию дислипидемии, поскольку нельзя исключить наличие смешанной патологии. В частности, сочетание сахарного диабета и высокого уровня ОХС не позволяет полностью исключить наличие СГХС [8]. Поэтому диагностика и лечение в этих случаях должны вестись одновременно по двум направлениям: терапия основного заболевания и коррекция дислипидемии.

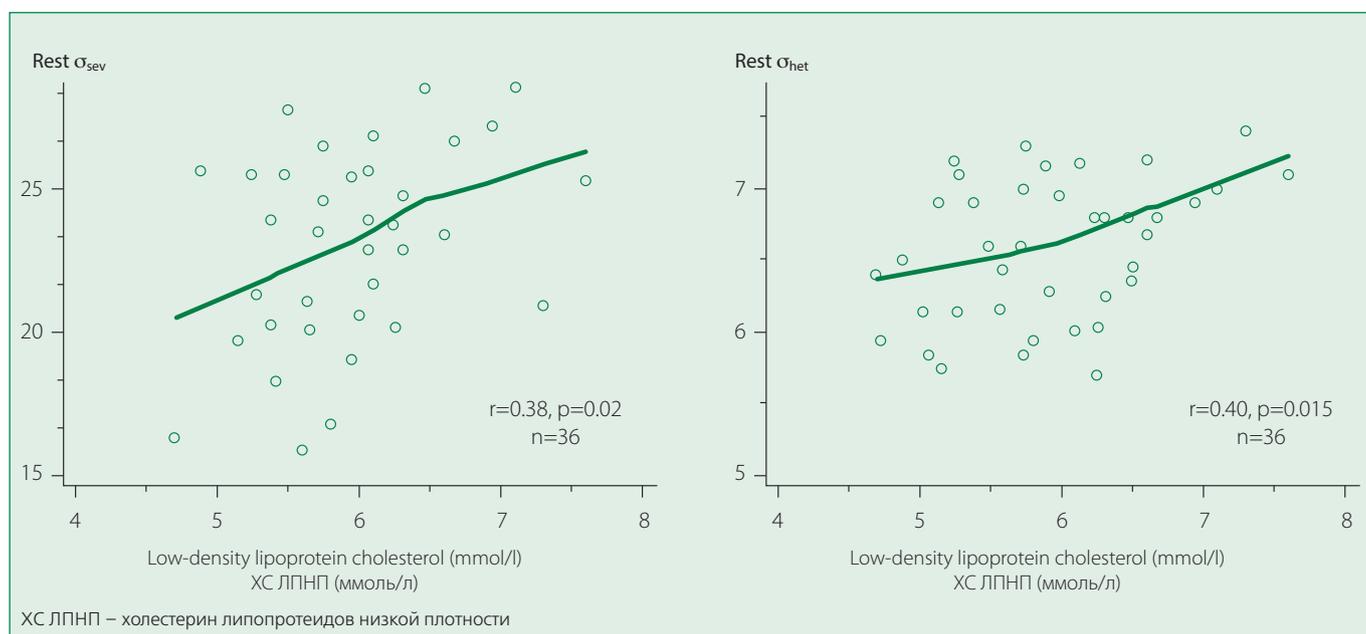


Figure 3. Relationship between Rest $\sigma_{sev}/\sigma_{het}$ and levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia

Рисунок 3. Связь Rest $\sigma_{sev}/\sigma_{het}$ с ХС ЛПНП у пациентов с ГХС
XC ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Достаточно обнадеживающие результаты получены при анализе структуры гиполипидемической терапии у лиц с выраженной ГХС. Так, чаще всего используются те статины, с которыми возможно проводить достаточно интенсивную гиполипидемическую терапию, а именно – аторвастатин и розувастатин. Кроме того, отмечается достаточно высокая частота использования комбинированной гиполипидемической терапии, в частности, статинов в сочетании с эзетимибом. Это обнадеживающая тенденция, поскольку известно, что монотерапия статинами позволяет снизить уровень ОХС максимум на 55%, а это зачастую недостаточно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, особенно у пациентов с очень высоким риском [9]. С другой стороны, оказалось, что, несмотря на назначение гиполипидемической терапии, пациенты на основном визите крайне редко демонстрировали достижение целевого уровня ОХС или хотя бы снижение уровня ОХС ниже 5 ммоль/л. Это может свидетельствовать о том, что высокая информированность врачей сочетается с их нежеланием использовать высокие дозы статинов, или усиливать гиполипидемическую терапию добавлением второго препарата, а также с низкой комплаентностью самих пациентов [10, 11]. Эта ситуация настораживает, поскольку в этом случае и у пациентов, и у врачей складывается ложное впечатление высокой эффективности проводимого лечения, которое, однако, по факту не снижает риск ССО. Наши данные позволяют предположить, что статины в общей клинической практике зачастую назначаются формальным образом и без должного контроля достижения целевых уровней ХС ЛПНП как со стороны врача, так и со стороны пациента, плохо информированного о рисках осложнений в случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП, что согласуется с зарубежными данными [12].

В нашей работе частота установления определенного диагноза СГХС согласно Голландским критериям составила 15,3%. Это небольшой показатель, свидетельствующий о том, что у большинства пациентов с выраженной ГХС (уровнем ОХС > 7,5 ммоль/л) диагноз СГХС маловероятен. В основном, наблюдаемую ГХС можно охарактеризовать как ГХС, имеющую семейный характер. Следует отметить, что деление вероятности СГХС на различные категории как по Голландским диагностическим критериям, так и по критериям С. Брума, носит несколько условный характер, поскольку положительный результат генетического теста автоматически означает определенный диагноз СГХС [13]. То есть, диагноз СГХС в излишне большой степени зависит от того, в каком объеме в конкретном случае врачом были задействованы доступные диагностические возможности. К сожалению, высокая стоимость генетического теста, его низкая рас-

пространенность, отсутствие баз данных пациентов с наличием мутаций, в особенности, характерных для российской популяции, не позволяет в полной степени использовать данные диагностические критерии [14].

Выявление различий в липидном спектре у пациентов с различной вероятностью СГХС, в том числе, находящихся и не находящихся на гиполипидемической терапии, вполне ожидаемо. Однако наши результаты указывают на то, что прием пациентом гиполипидемических препаратов может ввести врача в заблуждение в плане как постановки, так и исключения диагноза СГХС, поскольку параметры липидного спектра могут изменяться на фоне терапии. То есть, использование критериев вероятности диагноза СГХС правомочно лишь с данными анализа липидного профиля, полученного при отсутствии гиполипидемической терапии.

Анализ данных дуплексного сканирования у пациентов с ГХС указывает на более выраженные поражения сонных артерий у пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии, а в рамках этой подгруппы – у лиц с высокой вероятностью диагноза СГХС. На первый взгляд, в этих результатах имеется противоречие: пациенты, находящиеся на гиполипидемической терапии демонстрируют более значимые атеросклеротические поражения сонных артерий. Однако это вполне объяснимо, поскольку назначение гиполипидемических препаратов зачастую происходит не при выявлении высокого риска у пациента, а только лишь при наличии клинических проявлений, в первую очередь – инфарктов, инсультов, ишемической болезни сердца, и во вторую очередь – при выявлении поражения сонных артерий. Лишь при наличии распространенного атеросклеротического поражения или большого количества АСБ врач назначает пациенту гиполипидемические препараты, а пациент при этом проявляет большую приверженность к терапии, поскольку ему был продемонстрирован осязаемый, понятный ему субстрат атеросклероза [15, 16]. При этом понятия высокого и очень высокого риска упускаются из вида и не используются врачом для мотивации пациентов. Информированность о том, что за собой влекут данные категории риска у пациентов либо отсутствует, либо не играет для них роли ввиду отсутствия осязаемого субстрата возникающего заболевания [17].

В рамках данного исследования были выявлены связи между параметрами дуплексного сканирования и возрастом пациентов, а также максимальным уровнем ОХС в анамнезе. При этом аналогичной зависимости с текущим уровнем ОХС выявлено не было. Это указывает на то, что прогрессирование атеросклероза связано не столько с максимально зафиксированным уровнем ОХС в анамнезе, сколько с временем экспо-

зиции выраженной ГХС (то есть любого значения ОХС выше 7,5 ммоль/л) до того, как была начата гиполипидемическая терапия. В рамках регистра не удалось провести отдельное исследование пациентов с гомозиготной СГХС (и наиболее высоким уровнем ОХС и ХС ЛПНП), а также пациентов молодого возраста ввиду их малого количества. Вероятно, в этих группах могли быть выявлены другие закономерности. Однако тот факт, что в регистре в основном оказались пациенты среднего и пожилого возраста, означает, что поиск заболеваний, факторов риска, определение категории риска в реальной клинической практике производится только в данных возрастных группах. Молодые пациенты, к сожалению, выпадают из диагностического поиска, если у них не происходит какого-либо клинического события, как правило, первого и наиболее тяжелого. Из этого следует необходимость внедрения программы обследования молодых пациентов для исключения у них выраженной ГХС, напри-

мер, в рамках популяционной первичной профилактики [18].

Данные перфузионной ОЭКТ миокарда левого желудочка, проводимой в покое и после нагрузочной пробы, продемонстрировали, что у пациентов с ГХС и наличием ИБС выше частота получения положительного результата нагрузочной пробы, а также более высокие значения параметров неоднородности и выраженности дефектов перфузии. Этот результат ожидаем, поскольку наличие ИБС и предполагает наличие значимых дефектов перфузии, в том числе, стресс-индуцированной ишемии миокарда. В настоящем исследовании было выявлено, что параметры тяжести нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным ОЭКТ в покое увеличиваются по мере увеличения вероятности диагноза СГХС, и имеют прямую корреляцию с уровнем ОХС и ХС ЛПНП. При этом показатель неравномерности перфузии миокарда ЛЖ (σ_{het}) у пациентов с предположительным ди-

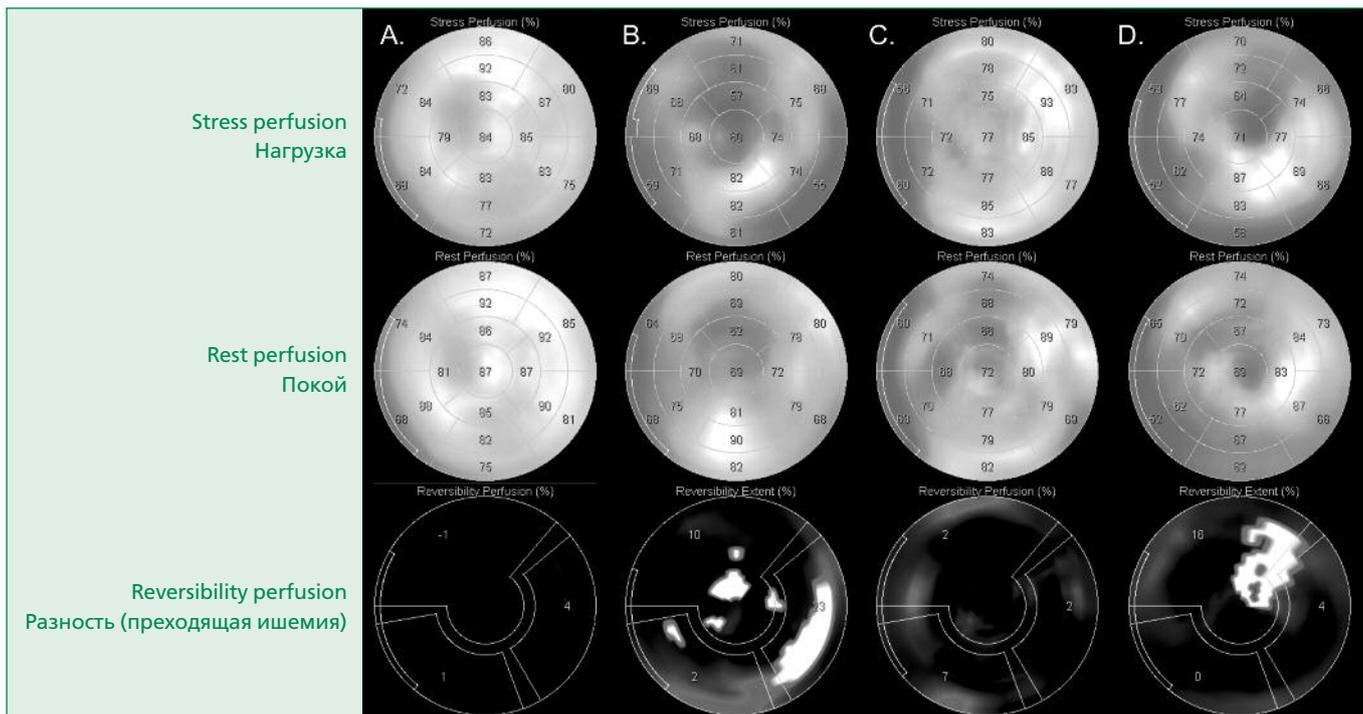


Figure 4. Variants in the results of perfusion single-photon emission tomography of the myocardium.

Norm (A): perfusion of myocardium of the left ventricle at rest and after a load is uniform, transient ischemia is not detected. Coronary heart disease due to obstructive lesions of the coronary arteries (B): transient perfusion defects have a focal character and are correlated in localization with the basin of the coronary arteries. Hypercholesterolemia (C): myocardial perfusion is diffusely uneven, it can improve in the hyperemia, transient ischemia with a diffuse mosaic pattern, which is interpreted as a violation of blood supply to the myocardium at the level of microcirculation. Ischemic heart disease in the long-term hypercholesterolemia (D): zones of unevenness merge and reach the criteria of a reliable defect

Рисунок 4. Варианты результатов перфузионной ОЭКТ миокарда.

В норме (А) перфузия миокарда ЛЖ в покое и после нагрузки равномерна, преходящая ишемия не выявляется. При ИБС, вызванной обструктивным поражением коронарных артерий (В), преходящие дефекты перфузии имеют очаговый характер и соотносятся по локализации с бассейном коронарных артерий. При ГХС (С) перфузия миокарда диффузно неравномерна, может улучшаться на фоне гиперемии, преходящая ишемия носит диффузный мозаичный характер, что интерпретируется как нарушение кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции. При развитии ИБС на фоне длительной ГХС (D) зоны неравномерности сливаются и достигают критериев достоверного дефекта

агнозом СГХС достоверно выше, чем у пациентов с возможным диагнозом СГХС, и приближается к значениям у пациентов с ИБС. В то же время показатель тяжести нарушений перфузии (σ_{sev}) достоверно выше у пациентов с ИБС независимо от вероятности диагноза СГХС. При этом на фоне нагрузочных проб у пациентов с ГХС неравномерность перфузии в целом несколько уменьшалась. Такой результат позволяет сделать предположение, что у пациентов с ГХС в зонах, где микроциркуляция была нарушена в покое, на фоне гиперемии, вызванной нагрузочной пробой, клеточная перфузия могла улучшаться. Количественный анализ неоднородности перфузии миокарда позволил выявить некоторые закономерности, касающиеся изменения перфузии миокарда у пациентов с ГХС на разных этапах заболевания. Так, если асимптомные пациенты с ГХС уже характеризуются более выраженной неравномерностью перфузии (выше значения σ_{het}), то с течением времени у них происходит ухудшение параметра σ_{sev} , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, у пациентов с ГХС постепенно происходит объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем могут достигнуть уровня «дефекта». Фактически мы наблюдаем за процессом возникновения признаков ИБС на уровне клеточной перфузии. На ОЭКТ-изображениях это отражается мелкими диффузными участками преходящих нарушений кровообращения, не связанными с бассейном какой-либо крупной коронарной артерии (рис. 4С), с последующим формированием достоверных единичных или множественных преходящих дефектов перфузии, заставляющих заподозрить развитие обструктивного поражения коронарного русла (рис. 4D). У таких пациентов данные ОЭКТ могут являться аргументом в пользу проведения коронарографии. С точки зрения анатомии сосудов сердца эти процессы можно объяснить тем, что у пациентов с ГХС ранние изменения кровоснабжения возникают на микроциркуляторном уровне. В дальнейшем посте-

пенно вовлекаются коронарные артерии большего калибра, что в итоге приводит к появлению гемодинамически значимых поражений магистральных коронарных артерий, или же к манифестации при разрыве АСБ.

Заключение

В нашей работе получены данные о причинах повышения уровня ОХС и ХС ЛПНП у пациентов Российской популяции средней и старшей возрастной группы на примере выборки из российского регистра по СГХС. Показано, что у 18% пациентов высокий уровень ОХС обусловлен вторичными причинами. Диагноз СГХС, согласно Голландским критериям, установлен у 15% пациентов с выраженной ГХС, еще у 18% диагноз СГХС возможен. Проанализирована структура гипоплипидемической терапии у пациентов с выраженной ГХС в Российской популяции, выявлен достаточный уровень использования возможностей статинотерапии, но при этом достижение целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП нельзя назвать удовлетворительным, что заставляет рекомендовать пациентам с выраженной ГХС более интенсивную терапию. Однако, как показывает наш опыт, несмотря на проводимую работу по первичной профилактике, в реальной клинической практике врачи избегают интенсивной гипоплипидемической терапии, поэтому целесообразно рекомендовать направление таких пациентов в специализированные клиники (липидные центры) для получения более квалифицированных консультаций и подбора оптимальной гипоплипидемической терапии с обязательным дальнейшим контролем ее эффективности, в том числе, с использованием всех возможностей современных инструментальных методов.

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. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):3956-3964. doi: 10.1210/jc.2012-1563.
2. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273.
3. Sergienko V.B., Sayutina E.V., Samoilenko L.E., et al. The role of endothelial dysfunction in the development of myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease with unchanged and initially impaired coronary arteries. *Kardiologija*. 1999;39(1):25-30. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Саяютина Е.В., Самойленко Л.Е., и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями. *Кардиология*. 1999;39(1):25-30].
4. Matsunari I., Taki J., Nakajima K., et al. Myocardial viability assessment using nuclear imaging. *Ann Nucl Med*. 2003;17(3):169-79.
5. Primary P., Genest J., Hegele R.A., et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1471-81. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.028.
6. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
7. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2017;3:4-52. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. *Атеросkleroz i Дислипидемии*. 2017;3:4-52].
8. Oosterveer D.M., Versmissen J., Schinkel A.F.L., et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical Lipidology*. 2010;5(2):189-97. doi: 10.2217/dp.10.9.
9. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
10. Corrao G., Scotti L., Zambon A., et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):479-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.014.
11. Dragomir A., Cote R., Roy L., et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48(5):418-25. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d567bd.
12. McConnachie A., Walker A., Robertson M., et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014;35(5):290-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehd232.
13. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/ehd273.
14. de Ferranti S.D., Rodday A.M., Mendelson M.M., et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016;133(11):1067-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791.
15. Mann D.M., Woodward M., Muntner P., et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1410-21. doi: 10.1345/aph.1P150.
16. Latry P., Molimard M., Dedieu B., et al. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:46. doi: 10.1186/1471-2261-11-46.
17. Rubak S., Sandbaek A., Lauritzen T., Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55(513):305-12.
18. Weintraub W.S., Daniels S.R., Burke L.E., et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(8):967-90. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182285a81.

About the Authors:

Igor V. Sergienko – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology
Alexey A. Ansheles – MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Сергиенко Игорь Владимирович – д.м.н., в.н.с., отдел проблем атеросклероза, НМИЦ кардиологии
Аншелес Алексей Аркадьевич – к.м.н., с.н.с., отдел радионуклидной диагностики, НМИЦ кардиологии

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3

Наталья Петровна Кутишенко^{1*}, Елена Петровна Калайджян²,
Давид Петрович Сичинава², Валерьян Алексеевич Евдаков³,
Сергей Юрьевич Марцевич¹

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

² Городская поликлиника № 9 г. Москвы. Россия, 109451, Москва, Перервинский бульвар, 4 корп. 2

³ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Цель. Изучить качество догоспитальной терапии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром/острый инфаркт миокарда (ОКС/ОИМ), и включенных в 2 регистра: ЛИС-3 и ПРОФИЛЬ-ИМ.

Материал и методы. Выполнено сравнение данных о терапии, получаемой до развития референсного ОКС в госпитальном регистре ЛИС-3, продолжающегося в г. Люберцы (рассмотрены данные за период 01.11.2013-31.07.2015), и амбулаторного регистра ОИМ ПРОФИЛЬ-ИМ, поведенного на базе городской поликлиники №9 г. Москвы и ее филиалов. Проанализированы обезличенные данные, содержащиеся в историях болезни (320 пациентов регистра ЛИС-3) и амбулаторных картах (160 пациентов регистра ПРОФИЛЬ-ИМ).

Результаты. Препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина до ОИМ у больных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ назначались статистически значимо чаще, чем у больных регистра ЛИС-3 (49,4% и 39,4%, соответственно, $p < 0,05$), так же, как и блокаторы кальциевых каналов – 6,7% и 5,3%, соответственно ($p < 0,05$). Частота назначения статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов перед развитием ОИМ среди пациентов обоих регистров статистически значимо не различалась. В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ проведена оценка приверженности к лечению. Оказалось, что 56 (35,0%) пациентов медикаментозную терапию не принимали. Среди пациентов, принимающих препараты, только в 41 (39,4%) случае отмечена регулярная терапия, в остальных – или при ухудшении самочувствия – 24 (23,1%) или курсами – 39 (37,5%). Аналогичные данные были получены для пациентов, уже имеющих ишемическую болезнь сердца в анамнезе.

Заключение. Показано, что первичная и вторичная лекарственная профилактика ОИМ в обоих регистрах в целом мало соответствовала современным клиническим рекомендациям. Это было особенно характерно для больных с уже установленным диагнозом ишемической болезни сердца, и в наибольшей степени, по данным обоих регистров, касалось препаратов из группы статинов.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Сичинава Д.П., Евдаков В.А., Марцевич С.Ю. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):88-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93

Outpatient Registry of Patients with Acute Myocardial Infarction (PROFILE-IM): Data on Prehospital Therapy in Comparison with the LIS-3 Registry

Natalia P. Kutishenko^{1*}, Elena P. Kalaydzhyan², David P. Sichinava², Valeryan A. Evdakov³, Sergey Yu. Martsevich¹

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

² Moscow City Polyclinic №9. Perervinsky bulv. 4-2, Moscow, 109451 Russia

³ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Dobrolyubova ul. 11, Moscow, 127254, Russia

Aim. To study the quality of prehospital therapy in patients with a history of acute coronary syndrome/acute myocardial infarction (ACS/AMI), and included in 2 registers: LIS-3 and PROFILE-IM.

Material and methods. Data on therapy before the reference ACS in the hospital register LIS-3 (Lyubertsy town, 01.11.2013-31.07.2015) and in the AMI outpatient registry PROFILE-IM (Moscow city polyclinic N9) were compared. Anonymized data from the case histories (320 patients from the LIS-3 registry) and outpatient charts (160 patients from the PROFILE-IM register) were analyzed.

Results. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers before AMI in patients from PROFILE-IM were prescribed significantly more often than in the LIS-3 registry (49.4% vs 39.4%, respectively, $p < 0.05$), as well as calcium channel blockers – 6.7% vs 5.3%, respectively ($p < 0.05$). The frequency of prescription of statins, antiplatelet agents and anticoagulants before reference AMI in patients of both registers did not differ significantly. Assessment of adherence to treatment was performed in the PROFILE-IM registry. 56 (35.0%) patients did not take medication. Among cases with pharmacotherapy only 41 (39.4%) patients had regular taking, and 24 (23.1%) took medication in worsening health, 39 (37.5%) had only short medication courses. Similar data were revealed in patients already having ischemic heart disease.

Conclusion. Primary and secondary drug prevention of AMI in both registries did not meet modern clinical guidelines. This was especially true for patients with already established ischemic heart disease and to the greatest extent, according to both registries, refers to drugs from the statin group.

Keywords: outpatient register, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome.

For citation: Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., Sichinava D.P., Evdakov V.A., Martsevich S.Y. Outpatient Registry of Patients with Acute Myocardial Infarction (PROFILE-IM): Data on Prehospital Therapy in Comparison with the LIS-3 Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1): 88-93. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93

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

Received / Поступила: 08.02.2018

Accepted / Принята в печать: 09.02.2018

Регистр ПРОФИЛЬ-ИМ является первым в нашей стране амбулаторным регистром острого инфаркта миокарда (ОИМ). Одной из целей регистра ПРОФИЛЬ-ИМ было оценить качество терапии на всех этапах заболевания. В данной публикации приводятся сведения о терапии, которые получали больные до развития у них ОИМ (так называемая догоспитальная терапия). Поскольку примерно в это же время проводился госпитальный регистр ОКС в городе Люберцы (регистр ЛИС-3 [1-3]), мы попытались сравнить качество догоспитальной медикаментозной терапии больных, включенных в эти два регистра.

Материал и методы

Регистр ПРОФИЛЬ-ИМ является амбулаторным регистром всех больных, обратившихся к кардиологу в городскую поликлинику №9 г. Москвы или в один из двух ее филиалов не позднее чем через 6 мес после выписки из стационара по поводу перенесенного ОИМ. Включение пациентов в данный регистр произошло с 1 марта 2014 г. по 1 июля 2015 г. Датой включения в регистр считалась дата обращения пациента к кардиологу городской поликлиники №9 или в один из двух ее филиалов. Обязательным условием включения в регистр было: наличие выписки из стационара, подтверждающей перенесенный ОИМ; постоянное проживание на территории г. Москвы и Московской области; подписание информированного согласия на обработку персональных данных. В регистр не включались больные с отсутствием выписного эпикриза из стационара или пациенты, обратившиеся в поликлинику в период, превышающий полгода после референсного ОИМ (рис. 1). Это наблюдательное исследование и все материалы (анкеты и опросники), предлагаемые пациентам для заполнения во время его проведения, были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» МЗ РФ.

В день первого визита проводился опрос пациента с целью уточнения анамнеза и факторов риска основного заболевания, физикальный осмотр (измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ).

Особое внимание уделялось выяснению медикаментозного анамнеза: сначала осуществлялся подробный сбор информации о принимаемых до



Figure 1. Scheme of the PROFILE-IM observational study
Рисунок 1. Схема наблюдательного исследования ПРОФИЛЬ-ИМ

Table 1. Prehospital therapy of patients who underwent acute myocardial infarction according to the data of LIS-3 and PROFILE-IM registers

Таблица 1. Догоспитальная терапия больных, перенесших ОИМ, по данным регистров ЛИС-3 и ПРОФИЛЬ-ИМ

Группа препаратов	ЛИС-3 (n=320)	ПРОФИЛЬ-ИМ (n=160)	Х ²	р
Антагреганты, n (%)	75 (23,4)	43 (26,)	0,68 ¹	р>0,05
Бета-адреноблокаторы, n (%)	81 (25,3)	38 (23,8)	0,14 ¹	р>0,05
ИАПФ/БРА, n (%)	123 (38,4)	79 (49,4)	5,24 ¹	р<0,05
Статины, n (%)	18 (5,6)	10 (6,3)	0,08 ¹	р>0,05
Антикоагулянты ³ , n (%)	2 (22,2)	1 (0,6)	0,53 ²	р>0,05
БКК, n (%)	17 (5,3)	19 (6,7)	6,62 ¹	р<0,05
Диуретики, n (%)	27 (8,4)	6(3,8)	3,66 ¹	р>0,05
Антагонисты альдостерона, n (%)	5 (1,6)	4 (2,5)	0,51 ²	р>0,05
Нитраты, n (%)	14 (4,4)	9 (5,6)	0,37 ¹	р>0,05

В регистре ЛИС-3 оценивались лишь больные, выживших после ОИМ
Оценка статистической значимости: ¹критерий Пирсона; ²точный критерий Фишера; ³частота назначения антикоагулянтов оценивалась только у больных, имевших фибрилляцию предсердий (9 больных в регистре ЛИС-3 и 15 больных в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ)
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов

Table 2. Prehospital therapy in patients who had signs of coronary heart disease before acute myocardial infarction

Таблица 2. Догоспитальная терапия у больных, имевших признаки ИБС до развития ОИМ

Группа препаратов	ЛИС-3 (n=112)	ПРОФИЛЬ-ИМ (n=47)	Х ²	р
Антагреганты, n (%)	51 (45,5)	32(68,1)	6,75 ¹	р<0,01
Бета-адреноблокаторы, n (%)	50 (44,6)	21(44,7)	0,01 ¹	р>0,05
ИАПФ+БРА, n (%)	56 (50,0)	37(78,7)	11,25 ¹	р<0,01
Статины, n (%)	14 (12,5)	9(19,1)	1,18 ¹	р>0,05
Антикоагулянты, n (%)	1(0,9)	0	1,00 ²	р>0,05
БКК, n (%)	10(8,9)	10(21,3)	4,59 ¹	р<0,05
Диуретики, n (%)	10(8,9)	2(4,2)	0,51 ²	р>0,05
Антагонисты альдостерона, n (%)	4(3,6)	3(6,4)	1,00 ²	р>0,05
Нитраты, n (%)	13(11,6)	9(19,1)	1,58 ¹	р>0,05

В регистре ЛИС-3 оценивались лишь больные, выживших после ОИМ
Оценка статистической значимости: ¹критерий Пирсона; ²точный критерий Фишера
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов

референсного ОИМ лекарственных препаратах, далее – о препаратах, получаемых во время стационарного этапа (на основании выписки из стационара), а также о препаратах, принимаемых пациентом после выписки из стационара (в том случае, если между выпиской и визитом пациента к кардиологу прошло некоторое время). В данной публикации приводятся данные о терапии, которую получали больные до развития ОИМ (т.н. догоспитальная терапия – «preadmission treatment» [4]. В рамках данной работы выполнен сравнительный анализ данных о догоспитальной терапии пациентов регистра ПРОФИЛЬ-ИМ с данными догоспитальной терапии у больных, перенесших ОКС, и включенных в регистр ЛИС-3 [1,3,5].

Основным источником информации о догоспитальной терапии в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ была медицинская документация пациента (амбулаторная карта пациента), т.к. большинство пациентов не могли

точно перечислить или воспроизвести название всех принимаемых ранее препаратов. Кроме того, врач проводил стандартизованный опрос больного по специально разработанному для данного исследования анкетам, при котором пытался выяснить общую приверженность больного к назначенному ранее лечению, а также информацию о том, кем препарат был назначен, и регулярность его приема.

Данные о догоспитальной терапии в регистре ЛИС-3 были взяты из соответствующих публикаций [1, 5]. Поскольку в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ включались больные, обратившиеся в поликлинику после ОИМ (т.е. выжившие в острой стадии заболевания), то для проведения сравнительного анализа из регистра ЛИС-3 были использованы данные о догоспитальной терапии только у выживших в острой стадии больных.

Статистический анализ. Полученные обезличенные данные о пациенте вносились в специально создан-

ную для исследования электронную базу и в дальнейшем подвергались статистической обработке (Statistica 20.0; Statsoft Inc., США). Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, определялось среднее значение, среднее квадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум), данные представлены как $M \pm SD$. Различия по количественным признакам оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественные – с помощью критерия χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок – точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Включено 160 человек: 106 (66,2%) мужчин и 54 (33,8%) женщины, возраст пациентов $74,2 \pm 11,2$ лет (от 33 до 87 лет), более половины пациентов пенсионного возраста – 89 (55,6%), а 50 (31,3%) имели группу инвалидности. Высшее и среднеспециальное образование имели большинство пациентов – 57 (33,6%) и 62 (38,8%) человек, соответственно, остальные – среднее или начальное образование. Ишемическая болезнь сердца до развития референсного ОИМ была зарегистрирована у 47 (29,4%) пациентов.

В табл. 1 приводятся данные о догоспитальной терапии, полученные в регистрах ПРОФИЛЬ-ИМ и ЛИС-3. Препараты, относящиеся к группе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), перед развитием ОИМ у больных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ назначались существенно чаще, чем у больных регистра ЛИС-3. То же можно сказать и о препаратах, относящихся к группе блокаторов кальциевых каналов (БКК). Частота назначения статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов перед развитием ОИМ среди пациентов обоих регистров статистически значимо не отличалась.

В табл. 2 представлены данные о догоспитальной терапии только тех больных, у которых до ОИМ был установлен диагноз ИБС. Принципиальным отличием между пациентами двух регистров в этом случае было более частое назначение антиагрегантов в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ (они были назначены почти у 70% больных), препаратов, относящихся к группе ИАПФ/БРА и БКК. Статины несколько чаще назначались среди больных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ, имеющих ИБС в анамнезе, однако это отличие не было статистически значимым.

В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ (в отличие от регистра ЛИС-3) оценивалась также приверженность к назначенному лечению в догоспитальный период. При опросе кардиологом на первом визите 104 (65,0%) пациента сообщили, что они принимали назначенные

ранее врачом препараты до развития референсного ОИМ, в то время как 56 (35,0%) пациентов медикаментозную терапию с целью лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не принимали. На вопрос, кто назначал лекарственную терапию до ОИМ, 66 (63,4%) больных ответили, что это делал участковый терапевт, 22 (21,2%) – кардиолог, а 16 (15,4%) пациентов сообщили, что они принимали терапию по своему усмотрению. На вопрос о регулярности приема назначенных сердечно-сосудистых препаратов 24 (23,1%) больных ответили, что они принимали их только при ухудшении самочувствия, 39 (37,5%) больных сообщили, что принимали их эпизодически, и только 41 (39,4%) больной отметил, что принимал выписанные лекарства регулярно.

На рис. 2 представлены данные, полученные при опросе у пациентов, имевших в анамнезе ИБС ($n=47$), о принимаемой терапии до развития референсного ОИМ. Более половины пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений практиковали или курсовой прием препаратов или прием препаратов только при ухудшении самочувствия.

Обсуждение

Специфика регистра ПРОФИЛЬ-ИМ заключается в том, что в него включаются лишь лица, выписанные после перенесенного ОИМ и обратившиеся в поликлинику по месту жительства. Известно, что некоторые больные после ОИМ лечатся в ведомственных поликлиниках, а некоторые больные не обращаются в поликлинику вообще [6]. Тем не менее, как было показано в первой публикации, посвященной описанию протокола регистра ПРОФИЛЬ-ИМ и характеристике включенных в него больных (находится в печати), в целом социально-демографические и клинические характеристики больных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ не отличались от таковых регистров ЛИС-1 и ЛИС-3, проводившихся в подмосковном городе Люберцы. Поэтому сравнение качества терапии в этих регистрах (особенно, в регистрах ЛИС-3 и ПРОФИЛЬ-ИМ, проводившихся в близкие временные сроки) является вполне корректным.

Как известно, так называемая догоспитальная терапия, предшествующая развитию ОИМ, в значительной степени отражает качество первичной (у лиц без ИБС) и вторичной (у лиц с наличием ИБС) профилактики ОИМ [4, 7, 8, 9]. В первую очередь, безусловно, интерес представляет частота использования препаратов, способных улучшить прогноз заболевания и прогноз жизни (так называемых life-saving drugs). Если взять всех больных в целом, то в обоих регистрах она оказалась невысокой, и мало различалась среди больных в двух названных регистрах. Определенные различия были выявлены в подгруппах больных, у

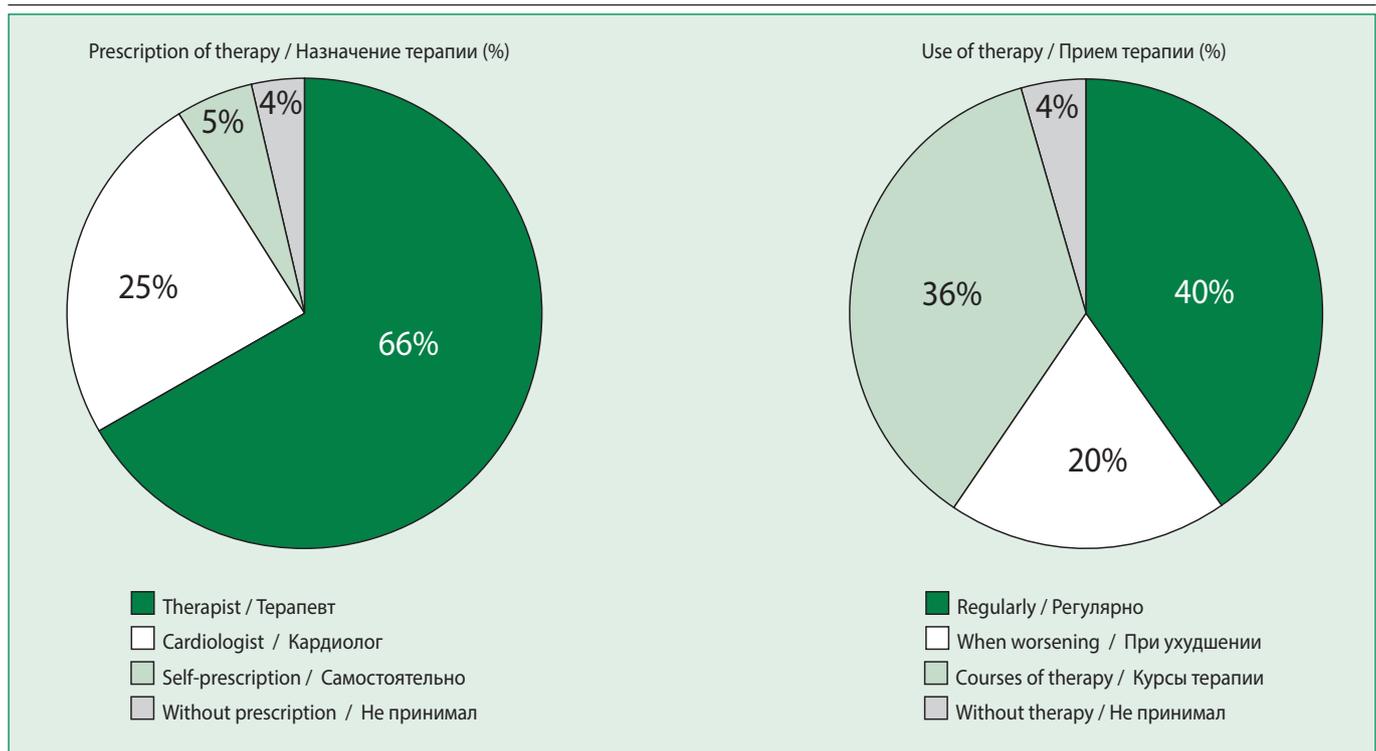


Figure 2. Results of a survey of patients with coronary heart disease from the PROFILE-IM registry for the treatment before the reference acute myocardial infarction

Рисунок 2. Данные опроса пациентов с ИБС регистра ПРОФИЛЬ-ИМ о терапии до развития референсного ОИМ

которых до развития ОИМ была диагностирована ИБС. Эти различия оказались наиболее очевидным для антиагрегантов, назначавшихся существенно чаще в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ, чем в регистре ЛИС-3. Этот факт, безусловно, отражает лучшее знание современных клинических рекомендаций врачами, лечившими больных регистра ПРОФИЛЬ-ИМ в сравнении с врачами, лечившими больных регистра ЛИС-3. К сожалению, частота назначения статинов у больных с ИБС в обоих регистрах оказалась невысокой, а несколько более высокая частота назначения статинов в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ в сравнении с регистром ЛИС-3 оказалось статистически незначимой. Учитывая тот факт, что многие больные сообщили о том, что не принимали назначенный врачом препарат, реальная частота назначения статинов, по-видимому, была еще ниже.

Таким образом, данная часть работы показала, что первичная и вторичная лекарственная профилактика ОИМ в обоих регистрах в целом мало соответствовали современным клиническим рекомендациям. Это было особенно характерно для больных с уже установлен-

ным диагнозом ИБС, и в наибольшей степени, по данным обоих регистров, касалось препаратов из группы статинов.

Ограничения исследования

Данная часть регистра ПРОФИЛЬ-ИМ была ретроспективной, поэтому могла содержать определенные неточности в отношении назначенных препаратов и приверженности к их приему. Маловероятно, что реально получаемая перед развитием ОИМ терапия была существенно более качественной, чем полученная при ретроспективном анализе данных. Данные о последующей терапии (постгоспитальной) и приверженности к ней собирались проспективно, они будут обладать большей надежностью. Эти данные будут представлены в последующих публикациях.

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. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. et al. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):63-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):63-8]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-8.
2. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. Assessment of patients' attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data. *Indian Heart J*. 2017;69(1):105-6. doi:10.1016/j.ihj.2016.11.005.
3. Semenova Yu.V., Zagrebelyny A.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of changes in quality of prehospital treatment of patients with acute coronary syndrome in the last few years: LIS-1 vs LIS-3 registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):827-34. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 2017. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):827-34]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-827-834.
4. Sundbøll J., Schmidt M., Horváth-Puhó E., et al. Impact of preadmission treatment with calcium channel blockers or betablockers on short-term mortality after stroke: a nationwide cohort study. *BMC Neurol*. 2015;15(1):24. doi:10.1186/s12883-015-0279-3.
5. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russ J Cardiol*. 2016;6(134):55-60. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016;6(134):55-60. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
6. Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Zagrebelyny A.V., et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of acute coronary syndrome: LIS-3 STUDY. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):363-369. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369. [in Russian] Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Деев А.В., Марцевич С.Ю. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13:363-9.
7. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
8. Lee H.Y., Cooke C.E., Robertson T.A. Use of Secondary Prevention Drug Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome After Hospital Discharge. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(3):271-80. doi:10.18553/jmcp.2008.14.3.271.
9. Gorelick P.B., Goldstein L.B., Ovbiagele B. New guidelines to reduce risk of atherosclerotic cardiovascular disease: implications for stroke prevention in 2014. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):945-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004560.

About the Authors:

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

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

David P. Sichinava – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic №9

Elena P. Kalaydzhyan – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic №9

Valeryan A. Evdakov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Scientific Bases for Organization of Outpatient Care, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics

Сведения об авторах:

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

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

Сичинава Давид Петрович – врач-кардиолог, Городская поликлиника № 9 ДЗ г. Москвы

Калайджян Елена Петровна – врач-кардиолог, Городская поликлиника № 9 ДЗ г. Москвы

Евдаков Валерьян Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. отделением научных основ организации амбулаторной помощи, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения

Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца

Владимир Борисович Сергиенко, Сергей Николаевич Терещенко, Алексей Аркадьевич Аншелес*, Игорь Витальевич Жиров, Альфия Ахатовна Сафиуллина

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Золотым стандартом в диагностике амилоидоза сердца остается гистологический анализ эндомиокарда. Учитывая ограничения этого подхода, существует потребность в неинвазивных методиках диагностики амилоидоза сердца. Изменения миокарда, видимые при эхокардиографии и магнитной резонансной томографии, зачастую неспецифичны. В последнее время появились новые возможности методов радионуклидной диагностики в стратификации риска и оценке прогноза больных с амилоидозом сердца. В течение последних двух десятилетий разрабатывались различные классы радиофармпрепаратов на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. В данной работе описываются современные возможности и перспективы методов ядерной медицины при амилоидозе сердца, в том числе остеотропной и нейротропной скинтиграфии, однофотонной и позитронной эмиссионной томографии.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, радионуклидная диагностика, AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, ATTR-амилоидоз, AA NF-амилоидоз, мета-йод-бензил-гуанидин, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография.

Для цитирования: Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):94-100. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100

Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis

Vladimir B. Sergienko, Sergey N. Tereshchenko, Alexey A. Ansheles*, Igor V. Zhiron, Alfiya A. Safiullina
National Medical Research Center of Cardiology, Tretaya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Histological analysis of endomyocardial tissue is still the gold standard for the diagnosis of cardiac amyloidosis but has its limitations. Accordingly, there is a need for noninvasive techniques to cardiac amyloidosis diagnostics. Echocardiography and magnetic resonance imaging can show characteristics which may not be very specific for cardiac amyloid. Recently, new opportunities of nuclear imaging in risk stratification and assessment of prognosis for patients with cardiac amyloidosis have appeared. During the last two decades different classes of radiopharmaceuticals have been developed based on compounds tropic to the components of amyloid infiltrates. In this paper we describe the current possibilities and perspectives of nuclear medicine techniques in patients with cardiac amyloidosis, including osteotropic and neurotropic scintigraphy, single-photon and positron emission tomography.

Keywords: cardiac amyloidosis, radionuclide diagnostics, AL-amyloidosis, AA-amyloidosis, ATTR- amyloidosis, AANF- amyloidosis, meta-iodobenzyl guanidine, single photon emission computerized tomography, positron emission tomography.

For citation: Sergienko V.B., Tereshchenko S.N., Ansheles A.A., Zhiron I.V., Safiullina A.A. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):94-100. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-94-100

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

Введение

Амилоидоз – группа заболеваний с совершенно разным патогенезом, при которых в тканях происходит образование и отложение специфического белково-полисахаридного комплекса – амилоида [1-5]. Приобретенный амилоидоз с моноклональными легкими цепями иммуноглобулинов в качестве белков-предшественников амилоида (AL-амилоидоз), ранее известный как первичный амилоидоз, является наиболее частой формой системного амилоидоза. Он вызывается появлением в плазме крови и отложением в самых разных тканях организма аномальных легких

цепей иммуноглобулинов, синтезируемых малигнизированными плазмócитами и лечится химиотерапевтически [1].

В дифференциальной диагностике данной формы амилоидоза требуется исключение реактивного системного амилоидоза, при котором белком-предшественником является амилоид А (или АА-амилоидоз), ранее называемый вторичным амилоидозом. Он вызывается гиперсекрецией печенью белка острой фазы альфа-глобулина в ответ на любое хроническое воспаление. Этот процесс развивается наиболее часто при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите, туберкулезе, лепре и ряде других заболеваний с длительным системным воспалительным ответом [2-3].

Received / Поступила: 07.06.2017

Accepted / Принята в печать: 19.07.2017

Кроме этого, существуют наследуемые формы системного амилоидоза, при которых амилоид является производным от транстиретиона, аполипопротеина А-I, лизоцима или α -цепей фибриногена А. Все эти формы являются аутомно-доминантными наследственными заболеваниями, встречаются достаточно редко, и легко определяются при изучении семейного анамнеза. В последние годы клиницисты выделяют также отдельные подтипы транстиретинового амилоидоза (ATTR) – мутантный и дикый типы. Наконец, описаны изолированный амилоидоз предсердий или AANF-амилоидоз, при котором амилоид развивается из предсердного натрийуретического фактора, и так называемый «финский амилоидоз», связанный с мутациями в системе белка джелсолина [1-4]. Под часто встречающимся в отечественной и зарубежной литературе термином «старческий амилоидоз» скрываются дикый системный ATTR-амилоидоз и AANF-амилоидоз [4].

Таким образом, как предрасполагающие факторы, так и клиническая картина при этих состояниях может быть совершенно различной. Для нас, как для кардиологов, наибольшую значимость представляют формы амилоидоза, сопровождающиеся поражением сердца.

Поражение сердца при амилоидозе

Поражение сердца наиболее типично для AL-амилоидоза (при котором более чем у трети больных при аутопсии выявляют отложение специфического белка) [3]. Следует отметить, что наличие и тяжесть патоморфологических изменений далеко не всегда коррелирует с клинической симптоматикой. AA-амилоидоз ведет к поражению сердца приблизительно в 5% случаев. ATTR-амилоидоз ассоциирован с тяжелым поражением сердца в каждом четвертом случае, при данной форме амилоидоза часто развиваются значимые нарушения проводимости – у половины пациентов при поражении сердца отмечаются сердечная недостаточность высоких функциональных классов или отмечается внезапная сердечная смерть [1,2]. Старческий амилоидоз в зависимости от формы может быть ассоциирован либо с инфильтрацией миокарда предсердий, либо с развитием тяжелой рестриктивной кардиомиопатии [3].

Следует отметить, что хотя при амилоидозе могут поражаться все структуры сердца – миокард, перикард, эндокард, коронарные сосуды любого диаметра, все клинические проявления можно разделить на четыре основные оси симптомов [3]:

1) рестриктивная кардиомиопатия. Классическая форма поражения сердца при амилоидозе, характеризующаяся значимой ригидностью миокарда и его перегрузкой давлением. В дифференциальной диаг-

ностике требуется исключение констриктивного перикардита;

2) сердечная недостаточность с нарушением систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Обычно развивается в далеко зашедших случаях амилоидного поражения сердца. При данной форме достаточно типичным является поражение коронарных сосудов дистального русла с клиническими признаками микроваскулярной стенокардии;

3) нарушения сердечной проводимости. Проявляются различными блокадами и аритмиями. Внезапная сердечная смерть вследствие подобных изменений является лидирующей причиной смертельного исхода.

4) ортостатическая гипотензия. Связана со специфическим поражением вегетативной нервной системы. При наличии синкопальных состояний требуется более агрессивное ведение пациента, так как это – независимый предиктор неблагоприятного клинического исхода

Отечественными авторами также выделяются и другие формы поражения сердца при амилоидозе – фенотип гипертрофической кардиомиопатии, сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции, а также амилоидоз сердца с минимальными структурно-функциональными изменениями [4].

Диагностика амилоидоза сердца

Основным методом подтверждения амилоидоза сердца остается гистологический анализ эндокардиального биоптата. Тип амилоида устанавливают при лазерной микродиссекции с последующим протеомным анализом методом масс-спектрометрии [6]. В частности, важно дифференцировать ATTR- и AL-амилоидоз, поскольку тактика лечения при этих двух типах принципиально разная (при ATTR – трансплантация печени, при AL – химиотерапия). Среди неинвазивных исследований миокарда к настоящему времени уже показана роль методов эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые позволяют визуализировать утолщение стенок желудочков, а также выявлять нарушения систолической и диастолической функции. Кроме того, при МРТ сердца снижение интенсивности сигнала от миокарда в сочетании с поздним усилением сигнала от субэндокарда после введения гадолиния (из-за наличия амилоидных отложений) может помочь отличить амилоидоз сердца от других кардиомиопатий [7]. Два основных недостатка анатомических методов визуализации – низкая специфичность (многие другие заболевания миокарда при Эхо-КГ и МРТ могут выглядеть схожим образом) и возможность визуализации только значимых изменений при выраженном

процессе, в то время как именно ранняя диагностика способствует эффективности терапии системного амилоидоза.

Радионуклидная диагностика амилоидоза

Радионуклидная диагностика предлагает универсальную парадигму неинвазивной визуализации – отслеживание кинетики и динамики *in vivo* селективных биохимических соединений с использованием радиоактивной метки. За последние 20 лет было предпринято множество попыток создания радиофармпрепаратов (РФП) на основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. Многие из этих попыток, несмотря на определенные теоретические предпосылки, на практике оказались не вполне удачными. Так, меченый йодом-123 сывороточный амилоид-Р (SAP) при внутривенном введении в целом отражал вовлечение при системном амилоидозе селезенки, печени, почек, костного мозга с достаточно высокой чувствительностью. Интенсивность накопления ¹²³I-SAP в участках отложения амилоида указывала на более широкое распространение амилоидоза, чем предполагалось по другим клинико-лабораторным данным [8]. При этом данный РФП парадоксальным образом не накапливался именно в миокарде, а также при наследственной форме ATTR-амилоидоза. Авторы предположили, что это связано с большой молекулярной массой частиц РФП [8]. Ряд других потенциально перспективных РФП, в том числе, ^{99m}Tc-апротинин (ингибитор сериновых протеаз) и меченые антитела, вырабатываемые против общего эпитопа амилоидных фибрилл, также не позволили визуализировать миокардиальный амилоид.

В настоящее время перспективы сохраняются у ряда других классов РФП. Среди них – меченные техницием-99m остеотропные дифосфонаты, а также нейротропный препарат мета-йод-бензил-гуанидин (МИБГ), меченный ¹²³I для сцинтиграфии и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). Для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) используются некоторые соединения, меченные ¹¹C и ¹⁸F, которые ранее использовались для других целей, но продемонстрировали также и способность связываться с некоторыми компонентами амилоида.

Накопление в амилоиде меченных производных фосфатов, первоначально синтезированных в качестве остеотропных агентов, было впервые обнаружено на примере ^{99m}Tc-дифосфоната еще в 1977 г. После этого были созданы несколько более удачных РФП, а именно – ^{99m}Tc-пирофосфат (РҮР), наиболее широко используемый в России, и несколько производных дифосфонатов: ^{99m}Tc-метилен-дифосфонат (МДР), ^{99m}Tc-гидрокси-метилен-дифосфонат (НДР) и

^{99m}Tc-3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилат (DPD), используемые в основном в Европе. Среди них наиболее изучен в качестве маркера амилоидоза сердца ^{99m}Tc-DPD. В исследованиях с DPD было показано, что его накопление в миокарде специфично для ATTR-амилоидоза. При AL-амилоидозе оно отмечается лишь у трети пациентов и характеризуется меньшей интенсивностью включения, а при онкологических заболеваниях оно отсутствует [9,10]. Механизм такой избирательности до конца не изучен, ее можно частично объяснить различным количеством ионов кальция, доступных для связывания с РФП у этих двух типов амилоида. DPD также накапливается в миокарде у пациентов-носителей мутаций TTR, причем, задолго до того, как удастся диагностировать изменения по данным Эхо-КГ и ЭКГ [11]. Интенсивность захвата и индекс задержки РФП в миокарде имеют корреляцию с такими анатомическими признаками тяжести амилоидоза, как утолщение стенок и дисфункция ЛЖ, а также имеют прогностическое значение в плане развития сердечно-сосудистых осложнений [12]. Кроме того, при использовании режима ОЭКТ с ^{99m}Tc-DPD удалось обнаружить, что амилоид при ATTR-амилоидозе откладывается также и в скелетных мышцах, что на планарных изображениях может приводить к маскированию накопления в костной системе [13].

^{99m}Tc-HDP показывает сравнимую с DPD диагностическую точность в выявлении амилоидоза сердца. Этот РФП использовался в исследовании Glaudemans и соавт. у пациентов с ATTR-амилоидозом в различных фазах заболевания: у носителей TTR-мутаций, у пациентов с установленным заболеванием по данным Эхо-КГ, и у пациентов с высокой вероятностью заболевания без подтверждения по данным Эхо-КГ. Высокое накопление HDP отмечалось у всех пациентов из второй категории и у 42% пациентов из третьей категории [14].

^{99m}Tc-РҮР вызывает повышенный интерес в связи с тем, что этот РФП широко доступен в России, и с ним выполняется большая часть остеосцинтиграфических исследований в онкологии. Несколько ключевых исследований возможностей этого РФП в диагностике амилоидоза сердца было выполнено в 1980-х годах. По их результатам сложилось устойчивое мнение, что РҮР имеет недостатки, не позволяющие рекомендовать его в качестве рутинного метода диагностики амилоидоза сердца, в связи с переменной чувствительностью, недостаточной чувствительностью в дифференциации типа амилоида на ранних стадиях, и невозможностью количественной оценки накопления РФП в миокарде для выработки пограничных диагностических значений [15]. Однако недавно были представлены новые данные, которые могут возродить

интерес к этому РФП в качестве маркера амилоидоза сердца. В частности, в исследовании Yamamoto с соавт. был предложен количественный параметр RYP-score, представляющий собой отношение интенсивностей счета миокард/полость ЛЖ. С его помощью удалось достичь чувствительности 84,6% и специфичности 94,5% в дифференциальной диагностике пациентов с сердечной недостаточностью, вызванной амилоидозом или другими причинами [16]. Затем в исследовании Bokhari был предложен метод ОЭКТ с ^{99m}Tc -RYP с полуколичественной визуальной оценкой отношения интенсивности счета миокард/кости с введением поправки на фон от контралатеральной стороны. Такой подход, по мнению авторов, позволяет дифференцировать ATTR и AL-амилоидоз с большей точностью [17].

ПЭТ/КТ обладает известными преимуществами перед ОЭКТ – улучшенной разрешающей способностью и более широкими возможностями количественных измерений, однако при амилоидозе роль ПЭТ/КТ по-прежнему ограничена. К настоящему времени доступно лишь несколько исследований с четырьмя различными РФП. Наиболее естественной выглядит попытка выявления потенциальных возможностей самого популярного РФП для ПЭТ – ^{18}F -ФДГ. Этот РФП имеет известную ценность при визуализации амилоида в других органах, однако для оценки вовлечения сердца при системном амилоидозе он оказался бесполезным [18]. Другие два РФП – ^{11}C -PiB (Pittsburgh compound B) и ^{18}F -флорбетапир, изначально синтезированные для визуализации бета-амилоида в головном мозге при болезни Альцгеймера. По данным Antoni и соавт. у больных AL- и ATTR-амилоидозом, в отличие от контрольной группы, ^{11}C -PiB накапливается в миокарде, с гетерогенным распределением, при этом не было получено связи между накоплением PiB и миокардиальным кровотоком по данным ПЭТ с ^{11}C -ацетатом [19]. Аналогичные результаты были получены в работе Dorbala и соавт. с ^{18}F -флорбетапиром, при этом с данным РФП удается дифференцировать AL- и ATTR-амилоидоз по индексу задержки. Недостатком этого подхода является необходимость проведения динамического исследования в течение 1 ч с последующими трудоемкими расчетами [20]. Также имеется единственный успешный случай визуализации амилоидоза сердца с помощью ^{11}C -BF-227, использовавшегося ранее в качестве неспецифического маркера болезни Альцгеймера и демениции с тельцами Леви [21].

Важную роль в патогенезе амилоидоза сердца занимают нарушения проводимости и аритмии. Возможны обмороки вследствие брадикардии, вызванной амилоидной инфильтрацией проводящей системы, а также вследствие гипотензии, вызванной

автономной нейропатией. Электромеханическая диссоциация, и, в меньшей мере, желудочковые аритмии являются основными причинами внезапной сердечной смерти при амилоидозе сердца [22]. Это обуславливает важнейшую роль нейротропных исследований миокарда в визуализации амилоидоза сердца, в частности с ^{123}I -МИБГ [23,24]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с данным РФП уже широко зарекомендовала себя как метод оценки прогноза пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в особенности, связанными с повышенным риском внезапной сердечной смерти [25,26]. Основными количественными параметрами, позволяющими оценивать тяжесть глобальной адренергической денервации миокарда, являются отношение интенсивностей счета миокард/средостение (HMR) и скорость вымывания РФП в течение 4 ч (WR) [27,28]. Локальные нарушения симпатической иннервации миокарда выявляются при использовании режима ОЭКТ, с последующим построением полярных карт ЛЖ, аналогично таковым при перфузионной ОЭКТ миокарда [29,30]. Считается, что зоны локального нарушения включения МИБГ в миокард ЛЖ являются потенциально аритмогенными. Сочетание нейротропного и перфузионного исследования предоставляет дополнительную информацию, поскольку симпатическая нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем кардиомиоциты. Несовпадение (mismatch) карт иннервации и перфузии связано с более тяжелыми электрофизиологическими нарушениями и наличием потенциально фатальных зон аритмогенеза [31,32]. Кроме того, радионуклидная оценка клеточной перфузии позволяет визуализировать диффузные нарушения микроциркуляции у этих пациентов [33-35]. Это важно в связи с тем, что участки ишемии, вызванные отложениями амилоида, могут быть крайне тяжело идентифицируемой причиной загрудинных болей [36]. Однако в большинстве случаев с помощью сцинтиграфии или ПЭТ указанные явления обнаруживают задолго до появления Эхо-КГ и ЭКГ-признаков. Аналогичным образом при амилоидозе сердца использование ^{123}I -МИБГ позволяет установить раннюю денервацию сердца до того, как отложение амилоида приведет к видимым признакам сердечной недостаточности [37].

Наиболее изучены возможности радионуклидных методов с ^{123}I -МИБГ у пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза с полинейропатией. Метод позволяет проводить оценку прогрессирования денервации миокарда, в том числе, на фоне терапевтических мероприятий, в частности – после трансплантации печени [38,39]. Недавние исследования показали, что низкое отношение сердце/средостение (H/M) на отсроченных МИБГ-изображениях является независимым предиктором общей смертности у

Table 1. The most frequently used radiopharmaceuticals for imaging cardiac amyloidosis based on clinical problems
Таблица 1. Обзор наиболее часто используемых РФП для визуализации амилоидоза сердца исходя из клинических задач

Клиническая задача	Дифосфонаты (ОЭКТ)		РФП для ПЭТ		¹²³ I-МИБГ (ОЭКТ)
	^{99m} Tc-DPD/ MDP/HDP	^{99m} Tc-PYP	¹⁸ F- флорбетапир	¹¹ C-PiB	
Субстрат	Миокардиальный амилоид		Бета-амилоид		Симпатические терминалы миокарда
Инфильтрация мягких тканей	+	?	+	+	-
Инфильтрация миокарда	+++	++	++ (?)	++ (?)	-
Раннее поражение миокарда	+++	?	?	?	+
Дифференциация ATTR/AL	+++	++	++ (?)	-	-
Симпатическая денервация миокарда	-	-	-	-	++
Количественная оценка амилоидного бремени	++	+ (?)	?	?	-
Ответ на терапию	+ (?)	?	?	?	?
Оценка прогноза	++	?	?	?	+

ОЭКТ – однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, РФП – радиофармпрепарат, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, DPD – дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилловая кислота, MDP – метилен-дифосфонат, HDP – гидроксид-метилен-дифосфонат, PYP – пиродифосфат, PiB – Pittsburgh compound B
“-” – не применяется, “+” применяется иногда, “++” применяется часто, “+++” применяется в первую очередь, “?” – доказательная база использования недостаточна

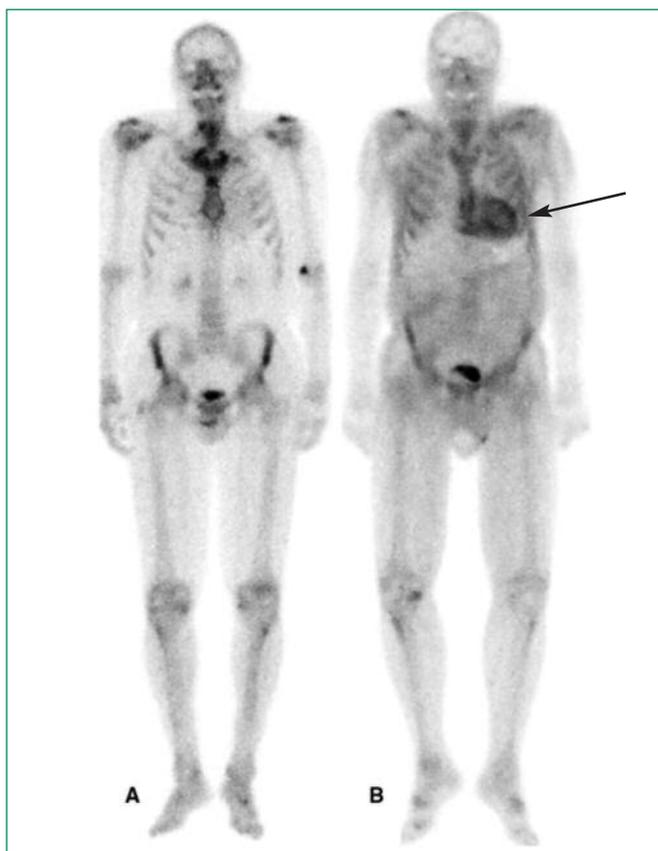


Figure 1. Accumulation of ^{99m}Tc-HDP in amyloidosis:
A – there is no accumulation in the myocardium for AL-amyloidosis; B – there is an intensive accumulation of HDP in the myocardium with ATTR-amyloidosis (arrow)

Рисунок 1. Распределение ^{99m}Tc-HDP при амилоидозе:
A – при AL-амилоидозе накопление в миокарде отсутствует; B – при ATTR-амилоидозе отмечается интенсивное накопление HDP в миокарде (стрелка)

пациентов с ATTR-амилоидозом [40]. Аналогичные данные были получены в единичном исследовании у пациентов с AL-амилоидозом [41].

Заключение

Таким образом, методы радионуклидной диагностики с различными РФП оказываются полезными в диагностике, оценке тяжести и прогноза амилоидоза сердца (табл. 1). Помимо вышеописанных методов визуализации компонентов амилоида или вызванной амилоидозом денервации миокарда определенную пользу приносят перфузионные исследования. Учитывая возможное течение амилоидоза по типу рестриктивной кардиомиопатии, диагностика диастолической дисфункции также является важной клинической задачей, с которой успешно справляется метод радионуклидной вентрикулографии (MUGA) [42].

Диагностические перспективы радионуклидных методов при амилоидозе сердца связаны с несколькими направлениями. Одно из них – количественная оценка объема амилоида в организме («амилоидного бремени»). С этой целью предпринимаются попытки стандартизировать отношения интенсивностей счета сердце/фон и сердце/черепа при исследовании с мечеными фосфонатами, что необходимо для оценки нескольких исследований в динамике (рис. 1) [14]. Большие надежды возлагаются на гибридные методы визуализации, в особенности – ПЭТ/МРТ. Так, задержка РФП в зонах отсроченного субэндокардиального контрастирования при МРТ с гадолинием или при бесконтрастном T1-картировании позволяет увеличить положительную предсказательную ценность

диагностики амилоидоза сердца [43]. Не менее важным является потенциальный симбиоз методов ядерной диагностики и протеомики. В различных типах амилоида происходит регуляция множества белков, поэтому изучение их взаимодействий может оказать большую помощь в создании новых РФП, тропных к определенным амилоидным белкам [44]. Более специфичная радионуклидная визуализация поможет решить основные клинические задачи при амилоидозе сердца: раннее выявление заболевания и мониторинг

эффективности лечения, а также будет способствовать более глубокому пониманию этого заболевания в целом.

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

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

References / Литература

- Lachman H., Booth D., Booth S., et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002;346:1786-91. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
- Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1805-13. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
- Chapter 65. The Dilated, Restrictive, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Mann D., Zipes D., Libby P., Bonow R. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Saunders; 2015.
- Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., et al. Clinical masks of amyloidosis with the heart involvement: modern diagnostic issues. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;2(142):68-79. (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., и др. Клинические маски амилоидоза с поражением сердца: особенности диагностики на современном этапе. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;2(142):68-79]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-68-79.
- Zdanova E.A., Rameev V.V., Moiseev S.V., et al. Cardiac amyloidosis. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija.* 2011;20(5):44-50 (In Russ.) [Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В., и др. Амилоидоз сердца. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2011;20(5):44-50].
- Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J., et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722.
- Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:129. doi: 10.1186/s12872-016-0311-6.
- Hazenbergh B.P., van Rijswijk M.H., Piers D.A., et al. Diagnostic performance of ¹²³I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med.* 2006;119(4):e315-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.043.
- Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F., et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., et al. Usefulness and limitations of ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):470-8. doi: 10.1007/s00259-010-1642-7.
- Longhi S., Guidalotti P.L., Quarta C.C., et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with ^{99m}Tc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(5):531-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.004.
- Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):659-70. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016.
- Hutt D.F., Quigley A.M., Page J., et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2014;15(11):1289-98. doi: 10.1093/ehjci/jeu107.
- Glaudemans A.W.J.M., van Rheenen R.W.J., van den Berg M.P., et al. Bone scintigraphy with ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2014;21(1):35-44. doi: 10.3109/13506129.2013.871250.
- Janssen S., Piers D.A., van Rijswijk M.H., et al. Soft-tissue uptake of ^{99m}Tc-diphosphonate and ^{99m}Tc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med.* 1990. 16(8-10): 663-670. doi: 10.1007/bf00998166.
- Yamamoto Y., Onoguchi M., Haramoto M., et al. Novel method for quantitative evaluation of cardiac amyloidosis using ²⁰¹TlCl and ^{99m}Tc-PYP SPECT. *Ann Nucl Med.* 2012;26(8):634-43. doi: 10.1007/s12149-012-0627-y.
- Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T., et al. ^{99m}Tc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2013;6(2):195-201. doi: 10.1161/circimaging.112.000132.
- Glaudemans A.W.J.M., Slart R.H.J.A., Noordzij W., et al. Utility of ¹⁸F-FDG PET(CT) in patients with systemic and localized amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(7):1095-101. doi: 10.1007/s00259-013-2375-1.
- Antoni G., Lubberink M., Estrada S., et al. In vivo visualization of amyloid deposits in the heart with ¹¹C-PIB and PET. *J Nucl Med.* 2013;54(2):213-20. doi: 10.2967/jnumed.111.102053.
- Dorbala S., Vangala D., Semer J., et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(9):1652-62.
- Furukawa K., Ikeda S., Okamura N., et al. Cardiac Positron-Emission Tomography Images With an Amyloid-Specific Tracer in Familial Transthyretin-Related Systemic Amyloidosis. *Circulation.* 2012;125(3):556-7. doi: 10.1007/s00259-014-2787-6.
- Falk R.H., Rubinov A., Cohen A.S. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(1):107-13. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80436-2.
- Sergienko V. B., Ansheles A. A. *Radionuclide diagnosis neurotropic radiopharmaceuticals.* Moscow: Infra-M; 2014. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. М.: Инфра-М; 2014]. 10.12737/1402.
- Shvalev V. N., Reutov V. P., Sergienko V. B., et al. Mechanisms of development of cardiovascular diseases in age-related disorders of the nervous system. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal.* 2016;97(4):598-606. (In Russ.) [Швалева В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б., и др. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы. *Казанский Медицинский Журнал.* 2016;97(4):598-606].
- Lishmanov Yu.V., Yefimova, I.Yu., Chernov V.I., et al. Scintigraphy as a tool of diagnosis, prevention and monitoring of cardiac disease treatment. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal.* 2007;22(3):74-7. (In Russ.) [Лишманов Ю.В., Ефимова И.Ю., Чернов В.И., и др. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2007;22(3):74-7].
- Ansheles A. A., Shigoleva Ya. V., Sergienko I. V., Tereshchenko S. N. SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016;XI(1):24-33. (In Russ.) [Аншелес А.А., Шиголева Я.В., Сергиенко И.В., Терещенко С.Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический Вестник.* 2016;XI(1):24-33].
- Ansheles A. A., Sergienko V.B. Standardization of ¹²³I-meta-iodobenzyl guanidine cardiac neurotropic scintigraphy and single-photon emission tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2016;97(3):173-80. (In Russ.) [Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с ¹²³I-мета-йод-бензил-гуанидином. *Вестник Рентгенологии и Радиологии.* 2016;97(3):173-80].
- Jacobson A.F., Lombard J., Banerjee G., Camici P.G. ¹²³I-MIBG Scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: Design of two prospective multicenter international trials. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2009;16(1):113-21. doi: 10.1007/s12350-008-9008-2.
- Sergienko V.B., Ansheles A.A. *Radionuclide diagnosis in cardiology.* In: Chazov E.I., ed. *Manual of cardiology.* Volume 1. Moscow: Praktika; 2014: 571-612. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В: Чазов Е.И., ред. *Руководство по кардиологии.* Том 1. Москва: Практика; 2014: 571-612].
- Ansheles A.A. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic absorption correction. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2014;(2):5-20. (In Russ.) [Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник Рентгенологии и Радиологии.* 2014;(2):5-20].
- Sasano T., Abraham M.R., Chang K.C., et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(23):2266-75. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.062.
- Sergienko V.B., Ansheles A.A. Tomographic methods in the assessment of myocardial perfusion. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2010;(3):10-4. (In Russ.) [Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник Рентгенологии и Радиологии.* 2010;(3):10-4].
- Ansheles A.A., Sergienko V.B. Tomographic Modalities in Myocardial Perfusion Assessment in Ischemic Heart Disease Patients. *Radiacionnaja Onkologija i Jaderenaja Medicina.* 2011;(2):77-83. (In Russ.) [Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы оценки перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Радиационная Онкология и Ядерная Медицина.* 2011;(2):77-83].

34. Ansheles A.A., Martirosyan L.A., Sergienko I.V., Sergienko V.B. New approaches to quantifying early disorders and perfusion inhomogeneity of the myocardium according to the data of single-photon emission computed tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2015;(5):17-26. (In Russ.) [Аншелес А.А., Мартиросян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник Рентгенологии и Радиологии*. 2015;(5):17-26].
35. Ansheles A.A., Khalikova E.I., Ryzhikova O.A. New method of quantifying myocardial perfusion impairments assessed with single-photon emission computed tomography. *Medical Physics*. 2016;69(1):46-53. (In Russ.) [Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская Физика*. 2016;69(1):46-53].
36. Dorbala S., Vangala D., Bruyere J., et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(4):358-67. doi: 10.1016/j.jchf.2014.03.009.
37. Delahaye N., Dinanian S., Slama M.S., et al. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 meta-iodobenzyl guanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1999;26(4):416-24. doi: 10.1007/s002590050406.
38. Delahaye N., Rouzet F., Sarda L., et al. Impact of Liver Transplantation on Cardiac Autonomic Denervation in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4):229-38. doi: 10.1097/01.md.0000232559.22098.c3.
39. Haagsma E.B., Van Gameren I.I., Bijzet J., et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. *Amyloid*. 2007;14(3):221-6. doi: 10.1080/13506120701461368.
40. Coutinho M.C.A., Cortez-Dias N., Cantinho G., et al. Reduced Myocardial 123-Iodine Meta-iodobenzyl guanidine Uptake: A Prognostic Marker in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(5):627-36. doi: 10.1161/circimaging.112.000367.
41. Hongo M., Urushibata K., Kai R., et al. Iodine-123 meta-iodobenzyl guanidine scintigraphic analysis of myocardial sympathetic innervation in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J*. 2002;144(1):122-9.
42. Pankova A.N., Zavadovsky K.V. Estimation of Dysfunction of the Heart's Right Ventricle at Patients with Pulmonary Embolism by Scintigraphy. *Medical Visualization*. 2009;(3):24-30. (In Russ.) [Заводовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбозом легочной артерии. *Медицинская Визуализация*. 2009;(3):24-30].
43. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Banypersad S.M., et al. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(4):488-97. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.013.
44. Di Silvestre D., Brambilla F., Mauri P.L. Multidimensional Protein Identification Technology for Direct-Tissue Proteomics of Heart. *Methods Mol Biol*. 2013;1005:25-38. doi: 10.1007/978-1-62703-386-2_3.

About the Authors:

Vladimir B. Sergienko – MD, PhD, Professor, Head of Nuclear Medicine Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey N. Tereshchenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, Deputy General Director, National Medical Research Center of Cardiology

Alexey A. Ansheles – MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Igor V. Zhiron – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Alfiya A. Safiullina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Сергиенко Владимир Борисович – д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, зам. генерального директора НМИЦ кардиологии

Аншелес Алексей Аркадьевич – к.м.н., с.н.с., отдел радионуклидной диагностики, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н, в.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Сафиуллина Альфия Ахатовна – к.м.н, м.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Ответственное самолечение – основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения

Светлана Николаевна Толпыгина*, Сергей Юрьевич Марцевич,
Анна Васильевна Концевая, Оксана Михайловна Драпкина

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

Увеличение распространенности хронических неинфекционных заболеваний является существенной проблемой как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. По мнению Всемирной организации здравоохранения «продвижение эффективного ответственного самолечения... крайне важно для ослабления финансового бремени на системы здравоохранения». Под термином «ответственное самолечение» подразумевается перевод на русский язык английского «self-care», которое может трактоваться как «самопомощь» и «самозабота». Концепция ответственного самолечения состоит в создании условий и предпосылок к формированию у населения ответственного отношения к своему здоровью, здоровью детей и близких за счет ведения здорового образа жизни, более широкого и грамотного применения, в первую очередь, безрецептурных лекарственных препаратов с целью профилактики или самостоятельного лечения легких недомоганий и хронических неинфекционных заболеваний при продолжении терапии, назначенной врачом. Для внедрения практики ответственного самолечения в России необходимы изменения в законодательной базе, хорошо скоординированная деятельность медицинских работников различного уровня и специальностей, повышение медицинской грамотности населения. На сегодняшний день наиболее применимыми для России являются пропаганда здорового образа жизни, личной ответственности граждан за состояние своего здоровья в средствах массовой информации и интернет-ресурсах, самоконтроля состояния и базовых показателей здоровья, повышения приверженности пациентов назначенной врачом терапии для лечения хронических заболеваний на основе приобретенных медицинских знаний, умений и навыков.

Ключевые слова: ответственное самолечение, определение, история, основные принципы, значение и место в современной системе здравоохранения.

Для цитирования: Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В., Драпкина О.М. Ответственное самолечение – основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):101-110. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110

Responsible Self-Care – the Fundamental Principles and Place in the Modern Russian Healthcare System

Svetlana N. Tolpygina*, Sergey Yu. Martsevich, Anna V. Kontsevaya, Oksana M. Drapkina
National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

An increase in the prevalence of chronic noncommunicable diseases is a significant problem for both patients and the health system. According to the World Health Organization "Promoting effective responsible self-care ... is essential to reduce the financial burden on health systems". The term "responsible self-care" means "self-help" and "self-care". The concept of responsible self-care is to create conditions and prerequisites for forming a responsible attitude to own health, children's and family's health by maintaining a healthy lifestyle, wider and more competent use of over-the-counter medication for the prevention or self-care of the trifling ailment and chronic non-communicable diseases, continuing the therapy prescribed by the doctor. Changes in the legislative framework, coordinated activity of medical workers of various levels and specialties, as well as improvement of medical literacy of the population are necessary for the implementation of the practice of responsible self-care in Russia. Promotion of healthy lifestyles and the personal responsibility of people for their health in the media and Internet resources, self-monitoring of the status and basic health indicators, increasing adherence of patients to prescribed medicines for the treatment of chronic diseases based on gained medical knowledge, skills and habits are the most applicable measures for Russia to date.

Keywords: responsible self-treatment, definition, history, basic principles, meaning and place in the modern healthcare system.

For citation: Tolpygina S.N., Martsevich S.Y., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Responsible Self-Care – the Fundamental Principles and Place in the Modern Russian Healthcare System. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):101-110. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110

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

Received / Поступила: 26.01.2018
Accepted / Принята в печать: 02.02.2018

История самолечения

Самолечение можно назвать самым первым из всех существующих способов оказания медицинской помощи. До XIX века преобладала парадигма личной ответственности человека за свое здоровье и лечение. Начавшиеся в XIX и продолжившиеся в XX веке коренные преобразования в системе здравоохранения были обусловлены накоплением научных и медицинских открытий, техническими достижениями в диагностике, хирургии и фармакопее. Пациентам была отведена пассивная роль в лечении, перешедшем в руки врачей. В 60-х годах в странах Запада самолечение уже рассматривалось как ненужное и потенциально опасное. Это патерналистское отношение к медицине поддерживается в настоящее время системами здравоохранения в большинстве стран, делающих упор на лечение заболеваний, а не их профилактику. В XXI веке наметился возврат к более широкому использованию самолечения, поскольку изменение демографической ситуации в обществе привело к тому, что патерналистский подход к медицине стал слишком дорого обходиться государству, особенно в странах с высоким процентом населения старших возрастных групп (табл. 1). Болезни «образа жизни», такие, как сердечно-сосудистые заболевания, рак и диабет, ставшие основными причинами смерти и инвалидности в большинстве стран, предотвратимы за счет коррекции факторов риска при изменении образа жизни и отказе от вредных привычек. В результате здравоохранение получило толчок к замене патерналистской модели здоровья на пациент-ориентированную медицину, включающую ведение здорового образа жизни и ответственное самолечение населения с помощью, в первую очередь, безрецептурных препаратов, т.е. возврату к самолечению, но уже осознанному, основанному на медицинских знаниях, эффективному и безопасному, которое должно стать отправной точкой системы здравоохранения.

Определение концепции ответственного самолечения

Под термином «ответственное самолечение» подразумевается перевод на русский язык английского «self-

care», которое может трактоваться как «самопомощь» и «самозабота», и принципиально отличающееся по смысловой нагрузке от обычного «самолечения», как оно зачастую понимается в настоящее время врачами и населением, и имеющего негативный оттенок в России. Концепция ответственного самолечения состоит в создании условий и предпосылок к формированию у населения ответственного отношения к своему здоровью, здоровью детей и близких за счет ведения здорового образа жизни, более широкого и грамотного применения безрецептурных лекарственных средств (БЛС) с целью профилактики или самостоятельного лечения легких недомоганий и хронических неинфекционных заболеваний при продолжении терапии, назначенной врачом (рис. 1).

Рабочей группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2013 г. предложено следующее определение ответственного самолечения: «Ответственное самолечение является способностью людей, семей и сообществ сохранять здоровье, предотвращать болезнь, поддерживать здоровье и справляться с болезнью и инвалидностью с или без поддержки медицинского работника» [1]. Важно отметить, что ответственное самолечение не означает отсутствие какой-либо медицинской помощи, и не подразумевает, что людей заставляют заботиться о себе самостоятельно [2]. Всеобъемлющая цель ответственного самолечения состоит в освобождении людей от ненужной зависимости от перегруженных врачей и служб здравоохранения, если это возможно, и в предоставлении возможности людям, обладающими адекватными знаниями и ответственностью, самим заботиться о своем здоровье.

По данным World Self-Medication Industry [3] ответственное самолечение определяется как перечень положений, включающий:

- Компоненты здорового образа жизни, такие как физическая активность и здоровое питание, позволяющие поддерживать хорошее здоровье;
- Эффективное использование лекарственной терапии и медицинских технологий;
- Самодиагностика, включающая оценку степени риска, симптомов на основе доступной медицинской

Table 1. Historical digression

Таблица 1. Исторический экскурс

До XX века	XIX-XX века	XXI век
Парадигма личной ответственности человека за свое здоровье и самолечение с неопределенной эффективностью	<ul style="list-style-type: none"> • Пассивная роль пациентов, лечение переходит в руки врачей • В 60-х годах XX века на западе самолечение уже рассматривалось как ненужное и потенциально опасное • Патерналистское отношение к медицине, упор на лечение заболеваний, а не их профилактику 	<ul style="list-style-type: none"> • Болезни «образа жизни» становятся предотвратимы за счет коррекции факторов риска при изменении образа жизни и отказе от вредных привычек • Пациент-ориентированная медицина, включающая ведение здорового образа жизни и ответственное самолечение населения с помощью безрецептурных препаратов • Возврат к самолечению, но уже осознанному, основанному на медицинских знаниях, эффективному и безопасному

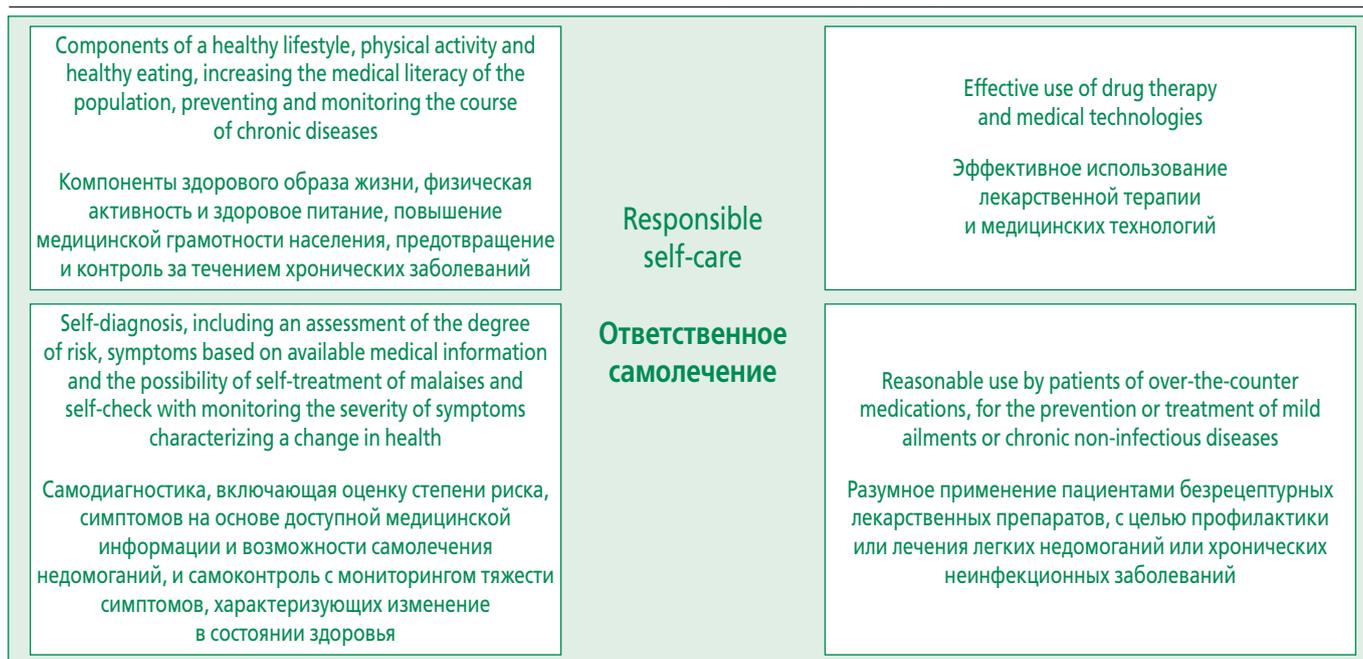


Figure 1. What is responsible self-care?

Рисунок 1. Что такое ответственное самолечение?

информации и возможности самолечения, и, когда это возможно, поддержание здоровья с помощью ответственного использования БЛС;

- Самолечение с помощью ответственного использования БЛС для лечения и самоконтроль с мониторингом тяжести признаков и симптомов, характеризующих изменение в состоянии здоровья;

- Доступ к средствам, позволяющим обеспечить ответственное самолечение, включая БЛС, повышение медицинской грамотности, более здоровое питание и лучшее состояние здоровья, стимулирование более высокой физической активности, профилактика развития и контроль течения хронических заболеваний.

Роль ВОЗ в разработке концепции самолечения в мире

Самой влиятельной организацией, признавшей ответственное самолечение общим приоритетом политики в области охраны здоровья, является ВОЗ и Всемирная ассамблея здравоохранения [4,5]. В 1978 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла «декларацию Алма-Аты», задавшую новое направление для политики в области охраны здоровья и подчеркнувшую важность участия людей, сотрудничества между секторами общества и систем здравоохранения: «Здоровье, которое является состоянием полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствием болезни или немощи, является основным правом человека и... достижение максимально возможного уровня показателей здоровья – самая важная международная социальная цель,

люди имеют право и обязанность участвовать индивидуально и коллективно в планировании и работе системы охраны здоровья» [6]. К партнерству с ВОЗ и министерствами здравоохранения должны быть привлечены такие ключевые министерства, как министерство образования и информации. Установление общего стратегического приоритета ответственного самолечения как способа улучшить состояние здоровья населения и придать устойчивость системам здравоохранения во всем мире необходимо и достижимо, однако, реализация потенциала ответственного самолечения потребует повышения медицинской грамотности людей и более широкого доступа к информации и БЛС. Принятие в цели устойчивого развития общества в результате глобализации [3] сделало развитие ответственного самолечения приоритетной задачей политики в области охраны здоровья, что, в свою очередь, может стимулировать стратегические инициативы по ответственному самолечению на региональном, областном и местных уровнях. В то время как эффективность ответственного самолечения в отношении положительных последствий для здоровья населения и значительной пользы для систем здравоохранения хорошо доказана, еще далеко не все возможности потенциала ответственного самолечения были использованы в практике здравоохранения во всем мире.

Стратегический план развития ответственного самолечения во всем мире предполагает [3]:

1. Создание универсального определения и структуры ответственного самолечения для проведения исследований и преобразования системы здравоохранения;

2. Помощь населению в ответственном самолечении путем повышения медицинской грамотности за счет использования современных, в том числе, цифровых технологий;

3. Интеграция ответственного самолечения в политику здравоохранения через инвестиции в профилактику;

4. Создание возможности получения знания и реализации права на ответственное самолечение;

5. Поощрение работников здравоохранения в поддержке и обеспечении большей доступности и повышения качества ответственного самолечения;

6. Создание баз данных и статистической информации об эффективности ответственного самолечения;

7. Создание более мощных предприятий государственно-частного партнерства и развитие широкомасштабного сотрудничества заинтересованных сторон в целях развития практики ответственного самолечения [3].

Социально-экономические предпосылки развития концепции ответственного самолечения

- Постоянное увеличение нагрузки на системы здравоохранения, связанное со старением населения и ростом количества хронических неинфекционных заболеваний [7].

- Прогнозируемый рост расходов на здравоохранение к 2040 г. на 200-400% по сравнению с 2007 г. во всех экономически развитых странах.

- Системы здравоохранения и в развитых и в развивающихся странах стоят перед одинаковой проблемой недостатка ресурсов для удовлетворения ожидаемых потребностей населения в медицинской помощи. Если системы здравоохранения не уйдут от текущей реактивной модели лечения заболеваний к их профилактике, они не снизят затраты здравоохранения без потери качества или доступности медицинской помощи.

- Необходимо создание новой модели системы здравоохранения, которая делегирует гражданам право и обеспечит возможность практики ответственного самолечения через повышение медицинской грамотности и доступности безрецептурных лекарственных

ных препаратов для профилактики, и ответственное самолечение легких недомоганий и поддерживающей терапии хронических заболеваний (табл. 2).

Экономическое обоснование концепции ответственного самолечения

Данные международных фармакоэкономических исследований доказывают эффективность реализации концепции ответственного самолечения для пациентов и государственной системы здравоохранения [8-14]. Образованность населения, достаточная для снижения необходимости посещения врача по поводу лечения легких недомоганий, может оказать значительное влияние на систему здравоохранения, что подтверждается данными ряда крупных исследований. Согласно Фармакологической ассоциации Европейского союза 30% посещений семейных врачей являются ненужными [4]. Исследование IMS Health 2009 г. показало, что 57 млн консультаций врача ежегодно связано с лечением легких болезней, что составляет 75% от всех случаев [2], и обходится системе здравоохранения Великобритании в £2 млрд на оплату труда врачей общей практики. Согласно экономическому анализу 2012 г., каждый доллар, потраченный на БЛС, экономит \$6-7 для системы здравоохранения США. Доступность БЛС в настоящее время обеспечивает \$102 млрд в системе здравоохранения США ежегодно [8]. Исследование, проведенное Ассоциацией европейских производителей БЛС, показало, что рецепты на лекарства для лечения легких недомоганий составляли 15% всех выписанных рецептов и что, исходя из возможного замещения 5% врачебной помощи ответственным самолечением в случае легких болезней за счет сокращения расходов на оплату работы врача и экономии времени, затрачиваемого на посещение лечебного учреждения, ежегодная экономия составит в Европе больше €16 млрд [8]. Исследование, проведенное в Китае, изучившее влияние повышения медицинской грамотности и обучения ответственному самолечению на 950 человек с артериальной гипертензией, диабетом и другими хроническими заболеваниями, показало улучшение качества ответственного самолечения и его эффективности, уменьшение числа госпитализаций через 6 мес после начала обучения пациентов [9]. В исследовании в Бамбуи (Бразилия) ответственное само-

Table 2. Socio-economic preconditions for the development of the concept
Таблица 2. Социально-экономические предпосылки развития концепции

Растущие расходы государства на здравоохранение	Демографические изменения общества	Повышение уровня грамотности населения в отношении здоровья
Необходимо создание новой модели системы здравоохранения, которая делегирует гражданам право и обеспечит возможность практики ответственного самолечения через повышение медицинской грамотности и доступности безрецептурных лекарственных препаратов для профилактики и ответственного самолечения легких недомоганий и поддерживающей терапии хронических заболеваний		

Table 3. Economic potential of the concept of responsible self-care

Таблица 3. Экономический потенциал концепции ответственного самолечения

Страна	Характеристика
Великобритания	Ежегодно 57 млн консультаций врача связано с лечением легких болезней, что составляет 75% от всех случаев и обходится системе здравоохранения Великобритании в £2 млрд на оплату труда врачей общей практики
США	Каждый доллар, потраченный на лекарства безрецептурного отпуска, экономит \$6-7 для системы здравоохранения США
Новая Зеландия	Ответственное самолечение сэкономило австралийской экономике \$10,4 млрд в 2014 г. В среднем каждый доллар, потраченный потребителями на безрецептурные препараты, экономит австралийской экономике более чем \$4
Евросоюз	Рецепты на лекарства для лечения легких недомоганий – 15% всех выписанных рецептов; замена 5% врачебной помощи ответственным самолечением в случае легких недомоганий за счет сокращения расходов на оплату работы врача и экономии времени ежегодно экономит Европе больше €16 млрд

лечение ассоциировалось с более низкой частотой посещений врача и снижением финансовых расходов на лечение [10]. Австралийское исследование 2014 г. показало, что «ответственное самолечение в настоящее время экономит австралийской экономике \$10,4 млрд» ежегодно. В среднем каждый доллар, потраченный потребителями на БЛС, экономит австралийской экономике более чем \$4 [11] (табл. 3). В США больше чем 18 млн взрослых страдает сезонным аллергическим ринитом, и, если бы половина этих пациентов ежегодно избегала одного посещения врача за счет применения адекватного самолечения с помощью БЛС, то экономия для больных составляла бы \$90 млн ежегодно, а для всей системы здравоохранения была бы еще более значительной [12]. Целью общенационального проекта по ответственному самолечению и сокращению потребления антибиотиков, запущенного государством в Новой Зеландии [13] с 1998 по 2005 гг., была оценка изменения уровня грамотности пациентов по вопросу лечения простуды и минимизация использования антибиотиков. Сравнивались результаты исследований, проведенных в 2003 и 1998 гг. Результат исследования показал значительное сокращение числа лиц, посещающих врача с симптомами простуды (снижение показателей с 24% до 15%), это означает, что в 2003 г. пациенты реже обращались к врачу и получали рецепт на антибиотики для лечения осложнений. Таким образом, национальная образовательная кампания уменьшила количество обращений к врачам и повысила уровень ответственности пациентов, что привело к значительному сокращению назначения и использования антибиотиков.

На сегодняшний день стало очевидно, что необходимо изменить текущую парадигму здравоохранения

– от модели, в которой пациенты являются пассивными реципиентами здравоохранения к той, в которой людям предоставляют доступ к знаниям и средствам, помогающим им осуществлять доказанное, эффективное ответственное самолечение, позволяя людям играть более активную роль в управлении их собственным здоровьем и делая акцент на физическую активность, диету, меры профилактики и ответственное самолечение [2]. Более широкое внедрение практики ответственного самолечения может также направить медицинские и финансовые ресурсы пациентам, наиболее в них нуждающимся.

Необходимость обеспечения условий для повышения уровня грамотности пациентов

Для формирования осознанного и ответственного отношения населения к лечению легких недомоганий и формирования приверженности к назначенной терапии при хронических неинфекционных заболеваниях необходимы программы повышения медицинской грамотности населения с помощью современных средств и цифровых технологий, свободного доступа населения к официальной информации и надежным ресурсам, посвященным заботе о здоровье и ответственному самолечению. Многочисленные исследования показывают, что люди с низкой медицинской грамотностью имеют худшее состояние здоровья и более высокую частоту госпитализаций. Инновации в техническом секторе обеспечивают перспективу вывода ответственного самолечения на совершенно новый уровень возможностей использования населением, а широкое распространение смартфонов, планшетов и других устройств, предназначенных для мониторинга и контроля отдельных показателей здоровья, может дать людям доступную информацию, поддержку и удобство в использовании для более эффективного контроля своего здоровья [15-17] (табл. 4). В связи с тем, что значительная доля предотвратимых случаев смерти во взрослом возрасте связана с вредными привычками и болезнями образа жизни, которые закладываются в пубертатном периоде, родители и школа должны обеспечивать необходимую информацию, позволяющую подросткам участвовать в контроле состояния своего здоровья и ответственном самолечении с раннего возраста [18].

Базовые принципы практики ответственного самолечения

В инициативе, поддержанной Европейским союзом, Постоянный комитет европейских врачей (СРМЕ) в сотрудничестве с Европейским союзом медицинских специалистов (UEMS), Европейским союзом врачей общей практики (UEMO) и Европейской ассоциацией ответственного самолечения (AESGP) обрисовал в

общих чертах базовые принципы для практики ответственного самолечения [19]:

1. Ответственное самолечение является использованием пациентами БЛС для симптоматического лечения и лечения легких и ряда стабильно протекающих хронических заболеваний.

2. Пациент несет полную ответственность за самолечение, поэтому важно тщательно изучить аннотацию к приобретаемому безрецептурному лекарственному препарату.

3. Врачи и фармацевты играют важную роль в обеспечении пациентов информацией об ответственном самолечении, в предоставлении помощи и рекомендаций о рациональном использовании БЛС. Производители лекарств являются поставщиками основной информации по лекарственным препаратам, которая содержится в инструкции по применению.

4. Период для самолечения может меняться в зависимости от обстоятельств, но обычно не должен превышать 3-7 дней.

5. Все БЛС должны быть сделаны по тем же стандартам безопасности, качества и эффективности, что и рецептурные препараты.

6. Самолечение не адекватно и не должно применяться в следующих ситуациях:

- сохраняющиеся симптомы
- состояние ухудшается или симптомы усиливаются
- сильная боль
- применение одного или более лекарств без успеха
- развитие нежелательных эффектов лекарственных препаратов
- наличие симптомов серьезных психологических проблем, таких как тревога, депрессия, патологическая сонливость, агитация или повышенная возбудимость.

Во всех этих случаях требуется консультация врача.

7. Особое внимание должно быть обращено на женщин во время беременности или в период корм-

ления грудью, а также при заболевании маленьких детей и младенцев [19].

Самодиагностика и ответственное применение безрецептурных лекарственных средств пациентами

Для ответственного принятия решения о начале самолечения острого заболевания пациент должен обладать минимальной медицинской грамотностью, позволяющей отличить легкое неопасное заболевание, с которым он может справиться без помощи врача, т.е. провести самодиагностику. В распознавании симптомов может быть полезен как личный опыт, так и поиск информации в интернете на специализированных пациент-ориентированных медицинских сайтах и форумах, созданных и поддерживаемых профессиональными медицинскими сообществами (такими как общество терапевтов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, артрологов, кардиологов, дерматологов, аллергологов).

До начала самолечения пациент должен убедиться в отсутствии у него высокого риска развития серьезных заболеваний, проявлением которых могут служить имеющиеся симптомы, например, сердечно-сосудистых или онкологических. Такую уверенность жителям России может дать регулярное прохождение диспансеризации. В противном случае при впервые появившихся симптомах следует обратиться за консультацией к врачу для диагностики и назначения лечения.

Для выбора тактики лечения может быть применен личный опыт – «лечение по аналогии» заболевания, симптомы которого похожи на те, что уже были когда-то у пациента, и с которым он обращался к врачу и получил предписание по лечению.

Если же с возникшими симптомами пациент ранее не сталкивался, но они представляются легкими и неопасными, т.е. не обязательно требующие консультации врача, то пациент может обратиться к провизору/фармацевту-консультанту в аптеке за помощью в выборе безрецептурных препаратов для симптоматического лечения. Однако при этом необходимо внимательно прочесть инструкцию по применению предложенных лекарственных препаратов, принимать их в соответствующих дозах и соблюдать рекомендованную длительность приема. В случае неэффективности проводимого самолечения необходимо обратиться за врачебной помощью, чтобы избежать развития осложнений.

Нозологии и симптомы, входящие в концепцию ответственного самолечения

Исходя из международного и отечественного опыта, приведем в качестве примера некоторые состояния, при которых может осуществляться ответ-

Table 4. Measures to increase the level of patient literacy
Таблица 4. Повышение уровня грамотности пациентов

Мероприятия
Государственные программы повышения медицинской грамотности населения
Регулярное прохождение диспансеризации для минимизации риска развития серьезных заболеваний, проявлением которых могут служить имеющиеся симптомы, например, сердечно-сосудистых или онкологических
Широкое распространение устройств, предназначенных для мониторинга и контроля отдельных показателей здоровья
Значительная доля предотвратимых случаев смерти во взрослом возрасте связана с вредными привычками и болезнями образа жизни, которые закладываются в пубертатном периоде, родители и школа должны обеспечивать обучение о контроле состояния своего здоровья и ответственном самолечении с раннего возраста

ственное самолечение при условии корректного исполнения предписаний инструкции по использованию препаратов:

- Симптоматическое лечение простуды (озноб, головная и мышечная боль, насморк, боль в горле и пр.)
- Лечение аллергических проявлений (аллергический ринит, крапивница и пр.)
- Симптоматическое лечение дерматологических заболеваний (экзема, дерматиты и др.), обработка и лечение небольших ран и поражений кожных покровов (например, трещины сосков в период грудного вскармливания, трофические язвы голени, пролежни)
- Симптоматическое лечение функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта легкой степени (изжога, метеоризм, спазмы и дискомфорт в животе, чувство раннего насыщения и пр.)
- Симптоматическое лечение слабой и умеренной боли, в т.ч. суставной боли
- Лечение лихорадочных состояний, связанных с простудой и гриппом
- Лечение и профилактика витаминно- и минералопрофицитных состояний, в т.ч. профилактика дефектов нервной трубки у плода благодаря приему фолатов на этапе прегравидарной подготовки
- Лечение установленных хронических заболеваний, назначенное врачом с использованием как безрецептурных, так и рецептурных препаратов (например, в кардиологии – прием антигипертензивных, липидоснижающих, антиангинальных препаратов, дезагрегантов, антикоагулянтов, диуретиков, в пульмонологии – прием противоастматических препаратов, в эндокринологии – пероральных сахароснижающих препаратов при сахарном диабете).

Симптомы, требующие обязательной консультации врача

Симптомы, сохраняющиеся более 3-7 дней; состояние ухудшается или симптомы возобновляются и становятся более выраженными, чем прежде; сильная боль; применение 1-2 лекарств оказалось неэффективным; развитие нежелательных эффектов; симптомы серьезных расстройств психики – беспокойство, депрессия, заторможенность, агитация или повышенная возбудимость [19].

Приверженность терапии, самомониторинг состояния и ответственное лечение при хронических неинфекционных заболеваниях

Важным компонентом ответственного самолечения является повышение приверженности пациентов назначенному лечению. Долгое время под приверженностью понималась исключительно степень соблюдения пациентом рекомендаций врача по

приему лекарственных препаратов, особенностям диетических предписаний и изменению образа жизни [20], однако по данным достаточно большого количества исследований на современном этапе такая позиция потеряла свою незыблемость. Неразрывно с факторами пациента связаны и факторы заболевания, в настоящее время все большее влияние в проблеме приверженности приобретают факторы, связанные с врачами и лекарственной терапией [21, 22].

В докладе 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 [20], а использование оценки приверженности может способствовать ее повышению [23-25].

Проблема недостаточной приверженности больных лечению особенно актуальна при хронических заболеваниях. Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения врачебных рекомендаций [25-27].

В финансируемой Евросоюзом научно-исследовательской работе [19] AESGP были идентифицированы многие хронические заболевания, при которых совместная забота врача и пациента и ответственное самолечение может быть оправданным и часто оптимальным решением. Таким образом, ответственное самолечение относится к случаям, когда пациенты после первоначального установления доктором диагноза и рекомендаций по поддерживающей терапии лечатся самостоятельно, часто с поддержкой фармацевтов.

Проведенные исследования показали, что 90% медицинского обслуживания, необходимого пациенту с хроническим заболеванием, должно обеспечиваться самим пациентом [28], что предполагает активную роль пациента в лечении, включая самоконтроль и самостоятельное принятие решений. Это позволит не только улучшить прогноз заболевания и качество жизни, но и снизить потребность в стационарном лечении и неотложной помощи, и расходов на них [29]. В британском отчете «Самолечение и поддержка самолечения людей с хроническими заболеваниями», опубликованном в мае 2012 г., сказано, что более активные пациенты «имеют лучшие результаты лечения, более высокое качество жизни и более информированы об использовании социальных услуг, чем лица с низким уровнем активности» [19].

При хронических заболеваниях необходим самоконтроль состояния и отдельных показателей, например, уровня артериального давления и пульса,

липидов крови при наличии артериальной гипертонии и/или ишемической болезни сердца, международного нормализованного отношения у пациентов, получающих антагонисты витамина К, веса и диуреза при хронической сердечной недостаточности в кардиологии, глюкозы крови и кетонов в моче у лиц с сахарным диабетом, уровня тиреотропного гормона при гипотиреозе, сатурации крови кислородом и пиковой скорости форсированного выдоха по пикфлоуметру у пациентов с бронхиальной астмой для того, чтобы своевременно выявить ухудшение контроля заболевания и вовремя скорректировать терапию (самостоятельно, если пациенту даны рекомендации по этому поводу, или с помощью врача). Тем самым можно повысить эффективность лечения и избежать госпитализаций в связи с декомпенсацией заболевания.

Роль фармацевта в качестве первичного звена системы здравоохранения

Зачастую фармацевт является медицинским работником «первого контакта», к которому обращаются люди в случае заболевания. 61% россиян при выборе БЛС руководствуются рекомендацией фармацевта [30]. Отчет ВОЗ «Роль фармацевта в самопомощи и ответственном самолечении» отмечает: «Фармацевт может играть ключевую роль в помощи людям сделать информированный выбор об ответственном самолечении, самопомощи и в обеспечении и интерпретации доступной медицинской информации» [31], однако это требует определенного обучения фармацевтов и сотрудничества с врачами основных специальностей [31-34]. Профессиональным стандартом «Провизор», утвержденным приказом Минтруда от 06.03.2016 №91н, предусмотрена функция провизора по информированию населения о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента. Согласно ей провизор обязан оказывать консультативную помощь населению по правилам приема и режиму дозирования лекарственных препаратов, их хранению в домашних условиях; оказывать информационно-консультационную помощь при выборе БЛС; оказывать консультативную помощь по вопросам применения и совместимости препаратов, их взаимодействиям, в том числе, с пищей. Кроме того, фармацевтический работник должен уметь распознавать состояния и жалобы, требующие консультации врача. Основные функции фармацевтических работников определены приказом МЗ РФ от 31.08.2016 №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». Они включают в себя, помимо продажи товаров аптечного ассортимента надлежащего качества, предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента,

фармацевтическое консультирование, а также «информирование о рациональном применении лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения».

Возможность внедрения ответственного самолечения в России

Для эффективного внедрения концепции ответственного самолечения в России необходимо осуществить реорганизацию существующей практики оказания медицинской помощи, для чего помимо повышения медицинской грамотности населения, необходимо ввести обязательное дополнительное обучение фармацевтов основам клинической медицины (диагностики и лечения), позволяющим им взять на себя функцию квалифицированного консультирования пациентов в отношении выбора лекарств безрецептурного отпуска для лечения легких острых или стабильных хронических заболеваний.

Для более эффективного и безопасного использования БЛС с помощью представителей основных терапевтических специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, отоларингологов, дерматологов, пульмонологов, аллергологов) необходима разработка кратких рекомендаций для пациентов и фармацевтов, содержащих алгоритмы диагностики и лечения основных нозологий, в отношении которых применима концепция ответственного самолечения (рис. 1).

Роль системы обязательной диспансеризации населения и профилактического консультирования в центрах здоровья

Поскольку множество симптомов одинаково характерны как для легких заболеваний, так и для серьезных, например, головная боль при мигрени и инсульте, или запоры при «вялом кишечнике» и опухолях кишечника, то до начала самолечения пациент должен знать об имеющихся у него хронических заболеваниях, и быть уверенным в отсутствии серьезных заболеваний, угрожающих жизни, на основании результатов диспансеризации. Таким образом, лицам, не прошедшим диспансеризацию в установленные сроки, при ухудшении самочувствия (рецидивирование симптомов или появление новых) необходимо не начинать самолечение, а обратиться к врачу. Врачи и медсестры кабинетов профилактики и центров здоровья должны быть обучены основам концепции ответственного самолечения для его внедрения в практику профилактического консультирования с целью создания у пациентов установки на ведение здорового образа жизни, правильного питания, повышения физической активности, отказа от вредных привычек, постоянный прием предписанных лекарств

венных препаратов для лечения хронических заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых и препаратов первичной профилактики (липидо-снижающие, антигипертензивные препараты, дезагреганты, препараты для лечения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности).

Вовлечение и усиление роли пациентов в заботе о собственном здоровье и ответственном самолечении

Опросы показывают заметный разрыв между стремлением людей к большему контролю над своим здоровьем и их уверенностью в том, что это на самом деле возможно. Опрос потребителей в 10 странах Евросоюза, проведенный в 2013 г., показал, что почти 90% респондентов считают, что ответственное самолечение является ключом к сохранению здоровья и борьбе с болезнями; однако фактически занимаются ответственным самолечением менее 20% из них, поскольку чувствуют, что им не хватает необходимых знаний, навыков, инструментов и поддержки [35]. Опрос пациентов, обратившихся к врачу по поводу легких недомоганий, проведенный в Великобритании, показал, что 61% людей готовы к самолечению в следующий раз, если им будут даны такие рекомендации. Всероссийский опрос ВЦИОМ 2016 г. взрослого населения России из 137 населенных пунктов из 46 регионов, включивший 1600 респондентов, показал, что подавляющее большинство (81%) респондентов готовы взять на себя ответственность за состояние своего здоровья (поддержание и профилактику). Россияне готовы справляться с легкими недомоганиями самостоятельно, без участия врача – 92% при насморке и боли в горле, 90% при головной боли, 86% при кашле, 86% при изжоге, 76% при повышении температуры тела, 72% при нарушении пищеварения, 55% при болях в спине и суставах, 42% при повышении АД [30]. Получение информации о БЛС снижает нагрузку на врачей «первичного звена», позволяя направить сэкономленное время и финансовые средства бюджета на пациентов с более тяжелыми заболеваниями. Поскольку БЛС находятся в свободной розничной продаже, каналы коммуникации, в том числе реклама, исключительно важны для информирования населения о доступных вариантах лекарственной помощи. По всему миру существуют жесткие ограничения в отношении рекламы БЛС. Действующее законодательство Российской Федерации предъявляет четкие требования к содержанию рекламы лекарственных препаратов, которая не может противоречить инструкции по медицинскому применению. Важно подчеркнуть, что предлагаемый в рекламе объем информации содержит не только показания к применению, но и пред-

упреждения о противопоказаниях и возможном побочном действии. Подобный формат рекламы минимизирует риски и позволяет говорить о концепции ответственного самолечения.

Таким образом, для более широкого вовлечения пациентов в заботу о собственном здоровье и усиления их роли в ответственном самолечении необходимо проведение широкомасштабной кампании с участием государства, систем здравоохранения и образования, социального развития, средств массовой информации, направленной на формирование у людей установки на здоровый образ жизни, взятие на себя ответственности за состояние своего здоровья и здоровье членов семьи, и ответственное самолечение в случае легких недомоганий и хронических заболеваний на основе приобретенных медицинских знаний, умений и навыков.

Заключение

Увеличение распространенности хронических неинфекционных заболеваний создает существенные проблемы как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Не изменив существующий принцип организации здравоохранения, мы столкнемся с проблемами, которые нарушат стабильность системы здравоохранения на годы вперед [7]. В контексте решения данных проблем ответственное самолечение играет жизненно важную роль [36], поскольку оно крайне важно для ослабления финансового бремени системы здравоохранения [37]. Для широкого внедрения концепции ответственного самолечения в России на основе принципов, разработанных международным сообществом, требуется перестройка национальной системы здравоохранения, повышение уровня медицинской грамотности населения. На сегодняшний день наиболее применимыми для Российской Федерации является пропаганда здорового образа жизни и личной ответственности граждан за состояние своего здоровья в средствах массовой информации и интернет-ресурсах, самоконтроля состояния и базовых показателей здоровья, в том числе, путем прохождения регулярной диспансеризации, повышения приверженности назначенной врачом терапии хронических заболеваний. Для самолечения острых состояний с помощью фармацевтов требуется создание и проведение централизованных программ их обучения основам диагностики и лечения острых легких заболеваний.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Kickbusch I. Self-Care in Health Promotion. *Social Science & Medicine*. 1989;29(2):125-30. doi: 10.1016/0277-9536(89)90160-3.
2. Self Care: An Ethical Imperative. London: Self Care Campaign; 2010. Available at: <http://www.self-careforum.org/wp-content/uploads/2011/07/Self-Care-An-Ethical-Imperative.pdf>. Checked by Feb 20, 2018.
3. World Self-Medication Industry. What is Self-Care? Available at: <http://www.wsmi.org/about-self-care-and-self-medication/what-is-self-care/>. Checked by Feb 20, 2018.
4. Webber D, Guo Z, Mann S. Self-Care in Health: We Can Define It, But Should We Also Measure It? *Self Care*. 2013;4(5):101-6.
5. Kickbusch I. A Game Change in Global Health: The Best is Yet to Come. *Public Health Reviews*. 2014;35(1):1-20.
6. World Health Organization. Declaration of Alma-Ata International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. Available at: http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf. Checked by Feb 20, 2018.
7. Sustainable Health Systems, Visions, Strategies, Critical Uncertainties and Scenarios. Report from the World Economic Forum. McKinsey & Company. Geneva: World Economic Forum; 2013. Available at: http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf. Checked by Feb 20, 2018.
8. The Value of OTC Medicine to the United States. New York: Consumer Healthcare Products Association; 2012. Available at: <http://epposi.org/wp-content/uploads/2015/07/EPPOSI-Self-Care-Barometer-Report-2013-EN.pdf>. Checked by Feb 18, 2018.
9. Fu D, Fu H, McGowan P, et al. Implementation and quantitative evaluation of chronic disease self-management programme in Shanghai, China: randomized controlled trial. *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):174-82.
10. Loyola Filho AI, Uchoa E, Guerra HL, et al. Prevalence and factors associated with self-medication: the Bambuí health survey. *Rev Saude Publica*. 2002;36(1):55-62.
11. The Value of OTC Medicines in Australia. Melbourne: Macquarie Centre for the Health Economic; 2014. Available at: http://www.asmi.com.au/media/14036/final_web_copy_asmi_values_tudy_a4.pdf. Checked by Feb 18, 2018.
12. Allergies and Hay Fever. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/allergies.htm>. Checked by Feb 18, 2018.
13. Curry M, Sung L, Arroll B, et al. Public views and use of antibiotics for the common cold before and after an education campaign in New Zealand. *N Z Med J*. 2006;119(1233):U1957.
14. PGEU Annual Report. Brussels: Pharmaceutical Group of the European Union; 2011. Available at: <http://www.pgeu.eu/en/library/119:annual-report-2011.html>. Checked by Feb 18, 2018.
15. Klein S, Hostetter M, McCarthy D. A Vision for Using Digital Health Technologies to Empower Consumers. New York: The Commonwealth Fund; 2014. Available at: <http://www.pgeu.eu/en/library/119:annual-report-2011.html>. Checked by Feb 18, 2018.
16. Mann S. Self-Care in the Digital Age. *SelfCare*. 2014;5(4):71-2.
17. Qiang CZ, Yamamichi M, Hausman V, Altman D. Mobile Applications for the Health Sector. New York: ICT Sector Unit, World Bank; 2011. Available at: http://siteresources.worldbank.org/INFORMATIONANDCOMMUNICATIONANDTECHNOLOGIES/Resources/mHealth_report.pdf. Checked by Feb 18, 2018.
18. Harris KM, Halpern CT, Smolen A, Haberstick BC. The National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health) twin data. *Twin Res Hum Genet*. 2006 Dec;9(6):988-97. doi: 10.1375/183242706779462787.
19. Association of the European Self-Medication Industry. HEALTH is the most precious thing we have and we are all interested in staying healthy. Available at: <http://www.aesgp.eu/self-care/about-self-care/en/>. Checked by Feb 18, 2018.
20. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>. Checked by Feb 18, 2018.
21. Brow M.T., Bussell J.K. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-14. doi: 10.4065/mpc.2010.0575.
22. Semenova O.N., Naumova, E.A., Schwartz Yu.G. Commitment to long-term treatment of cardiovascular diseases and failure to comply with medical recommendations: the opinion of patients and physicians on the results of the 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-55-61.
23. 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. doi: 10.1001/archinte.164.7.722
24. Ageev F.T., Smirnov, M.D., Fofanov V.T. Improving adherence to therapy: "trick"? *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2011; 12(4):66. (In Russ) [Ареев Ф. Т., Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011; 12(4):66.]
25. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. 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):519-24. (In Russ) [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):519-24]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.
26. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100.
27. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269-86. doi: 10.2147/TCRM.S1458.
28. Sidorov J, Shull R, Tomcavage J, et al., Does diabetes disease management save money and improve outcomes? A report of simultaneous short-term savings and quality improvement associated with a health maintenance organization-sponsored disease management program among patients fulfilling health employer data and information set criteria. *Diabetes Care*. 2002;25(4):684-9. doi: 10.2337/diacare.25.4.684.
29. Development of an information policy for medicinal products. Brussels: AESGP; 2002. Available at: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2000/promotion/fp_promotion_2000_freep_06_en.pdf f Checked by Feb 18, 2018.
30. BAYER barometer: the Russians about the quality of life. Moscow: Bayer; 2016. Available at: https://www.bayer.ru/static/documents/bayer_barometer/BayerBarometr_FIN_2016.pdf. Checked by Feb 18, 2018. (In Russ) [BAYER Барометр: россияне о качестве жизни. Москва: Байер; 2016. Доступно на: https://www.bayer.ru/static/documents/bayer_barometer/BayerBarometr_FIN_2016.pdf. Проверено 20.02.2018]
31. People-Centered Care: A Policy Framework. WHO Western Pacific Region. Geneva: WHO; 2007. Available at: http://www.wpro.who.int/health_services/people_at_the_centre_of_care/documents/ENG-PCIPolicyFramework.pdf. Checked by Feb 18, 2018.
32. Self-care in the Context of Primary Health Care. Report of the Regional Consultation. Bangkok, Thailand, 7-9 January 2009. New Delhi: WHO; 2009. Available at: http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B4301.pdf. Checked by Feb 18, 2018.
33. Future Health. A Strategic Framework for Reform of the Health Service 2012 – 2015. Dublin: Minister for Health; 2012. Available at: http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2014/03/Future_Health.pdf. Checked by Feb 18, 2018.
34. The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. Geneva: WHO; 1998. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf>. Checked by Feb 18, 2018.
35. The Epposi Barometer. Consumer Perceptions of Self Care in Europe. Brussels, Belgium: Epposi; 2013. Available at: <http://epposi.org/wp-content/uploads/2015/07/EPPOSI-Self-Care-Barometer-Report-2013-EN.pdf>. Checked by Feb 18, 2018.
36. Levinson W1, Lesser CS, Epstein RM. Developing physician communication skills for patient-centered care. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(7):1310-8. doi: 10.1377/hlthaff.2009.0450.
37. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Self-care in the Context of Primary Health Care. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2009. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206352/1/B4301.pdf>. Checked by Feb 20, 2018.

About the Authors:

Svetlana N. Tolpygina – MD, PhD, Leading Researcher, 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

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Толпыгина Светлана Николаевна – д.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ
Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ
Концевая Анна Васильевна – д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ПМ
Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ

Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность

Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Иван Иванович Копченков¹,
Татьяна Федоровна Гусева¹

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
(Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье рассматриваются немедленные и отдаленные преимущества отказа от курения. В течение одного года риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) уменьшается в 2 раза по сравнению с таким риском у курильщика, а через 15 лет риск развития ИБС снижается до уровня риска у некурящего человека. Через 5-15 лет после отказа от курения риск инсульта снижается до уровня риска у некурящего человека. Отказ от курения перед кардиохирургическим вмешательством приводит к снижению частоты осложнений на 41%. Прекращение курения достоверно снижает риск развития стабильной и нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти, транзиторной ишемической атаки, ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, заболеваний периферических артерий, аневризмы брюшного отдела аорты в любом возрасте у лиц обоего пола по сравнению с пациентами, продолжающими курить. Прекращение курения является наиболее экономически выгодной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время наиболее эффективной стратегией работы врача по борьбе с курением является выявление курильщиков и неоднократные советы по прекращению курения с предложением помощи в этом с использованием в дальнейшем никотинзаместительной терапии, прежде всего, варениклина. В статье приведены данные ряда исследований, свидетельствующие о том, что варениклин является эффективным и безопасным препаратом для лечения никотиновой зависимости, в частности, у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: курение, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, прекращение курения, варениклин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Копченков И.И., Гусева Т.Ф. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):111-121. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121

Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Ivan I. Kopyonov¹, Tatyana F. Guseva¹

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, Moscow, 119991 Russia

The immediate and remote benefits of smoking cessation are considered. Within one year after quitting smoking the ischemic heart disease (IHD) risk will be 2 folds lower than the risk in smoking patient. Within 15 years the IHD risk declines to non-smoking population level. After 5-15 years after quitting smoking the risk of stroke also declines to non-smoker risk. Smoking cessation prior to cardio surgical intervention leads to reduction of complications incidence by 41%. Smoking cessation significantly reduces the risk of developing stable and unstable angina, acute myocardial infarction, cardiovascular death, transient ischemic attack, ischemic stroke, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, peripheral arterial diseases, abdominal aortic aneurysm at any age, in both sexes in comparison to patients who continue to smoke. Smoking cessation is the most cost-effective strategy of cardiovascular disease prevention. Today, the most effective smoking cessation strategy is the identification of smokers and continuous advice on smoking cessation, and offer of the appropriate medication, primarily varenicline. The article contains data from a number of studies showing that varenicline is an effective and safe drug for tobacco dependence treatment, in particular, in patients with acute and chronic cardiovascular disease.

Keywords: smoking, cardiovascular diseases, stroke, smoking cessation, varenicline.

For citation: Ostroumova O.D., Kopyonov I.I., Guseva T.F. Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):111-121. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121

Received / Поступила: 31.01.2018
Accepted / Принята в печать: 08.02.2018

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

Введение

Преимущества отказа от курения для здоровья всех курильщиков неоспоримы, и бывают незамедлительными и отдаленными [1-5]. Незамедлительные благоприятные изменения в организме после отказа от курения включают [1-5]:

- в течение 15-30 мин уменьшается частота сердечных сокращений и снижается артериальное давление (АД);
- в течение 12 ч содержание угарного газа в крови снижается до нормального уровня;
- в течение 2-12 нед улучшается функция легких;
- в течение 1-9 мес – уменьшается выраженность кашля и одышки.

Среди многообразных отдаленных благоприятных изменений после отказа от курения хотелось бы упомянуть [1-5]:;

- в течение 1 года риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) уменьшается в два раза по сравнению с таковым у курильщика;
- через 5-15 лет после отказа от курения риск инсульта снижается до уровня риска у некурящего человека;
- через 10 лет риск развития злокачественного новообразования легких снижается в два раза по сравнению с таким риском для курильщика, снижается также риск развития рака полости рта, горла, пищевода, мочевого пузыря, шейки матки и поджелудочной железы.

Представляет интерес тот факт, что через 10 лет снижается не только риск развития рака легких, рака полости рта, горла, но и рака пищевода, мочевого пузыря, шейки матки и поджелудочной железы [1-5].

Преимущества отказа от курения

Простой отказ от курения снижает смертность даже больше, чем снижение уровня холестерина или АД (рис. 1) [6]. Отказ от курения снижает также вероятность развития импотенции, проблем с наступлением беременности, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и выкидышей [1-5].

Согласно результатам крупного когортного исследования (около 2 млн пациентов), проведенного в Великобритании [7], прекращение курения статистически значимо снижало риск развития стабильной и нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда (ОИМ), сердечно-сосудистой смерти, транзиторной ишемической атаки, ишемического инсульта (ИИ), субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния (ВМК), заболеваний периферических артерий (ЗПА), аневризмы брюшного отдела аорты в любом возрасте у лиц обоего пола по сравнению с пациентами, продолжающими курить. При этом риск развития подавляющего большинства из этих ослож-

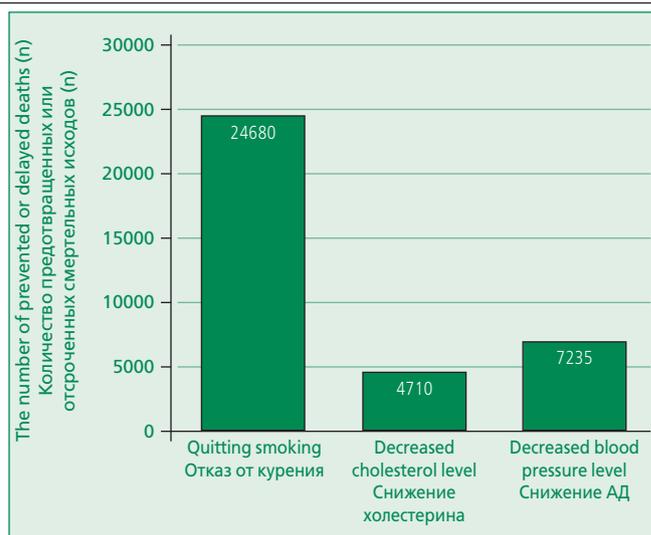


Figure 1. Effect of smoking cessation on mortality (adapted from [6])

Рисунок 1. Влияние отказа от курения на смертность (адаптировано из [6])

нений достигал такого уровня, как у никогда не куривших людей. Повышенными (по сравнению с никогда не курившими) остаются риски развития ЗПА и аневризмы брюшного отдела аорты у мужчин, сердечно-сосудистой смерти – у женщин. Сколько должно пройти времени, чтобы риск развития осложнений у бросивших курить сравнялся с таковым у некурящих? В данном исследовании риск развития стабильной и нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, транзиторной ишемической атаки (ТИА), ИИ, ВМК у бросивших курить сравнялся с таковым у некурящих в течение первых 2-х лет, субарахноидального кровоизлияния – в промежутке от 2-х до 9-ти лет.

Однако в другом мета-анализе [8], в котором были объединены данные 8 проспективных исследований (в общей сложности почти 270 тысяч человек, период наблюдения 7,2 года у женщин и 8,0 лет у мужчин), у больных, бросивших курить, риск развития ИБС все равно оставался статистически значимо большим по сравнению с никогда не курившими лицами, как у мужчин [относительный риск (ОР) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,30], так и у женщин (ОР 1,30; 95% ДИ 1,11-1,5), хотя и стал существенно меньше по сравнению с теми, кто продолжал курить. Интересные данные получены Th.D. Rea и соавт. [9], которые оценивали риск повторных коронарных событий у 2619 больных, госпитализированных с первым ОИМ. Авторы обнаружили, что риск повторных острых коронарных событий у пациентов, которые бросили курить до возникновения первого ОИМ сопоставим с таковым у никогда не куривших (ОР 1,17; 95% ДИ 0,93-1,49). В то же время у пациентов, бро-

сивших курить после первого ОИМ, он выше, чем у никогда не куривших (ОР 1,43; 95% ДИ 1,07-1,93), и только через 3 года риски повторных неблагоприятных событий у них сравнивались.

Также особый интерес представляют результаты E.J. Armstrong и соавт. [10], которые в течение 5 лет после эндоваскулярного вмешательства на нижних конечностях наблюдали 739 больных (423 мужчины; средний возраст 60 ± 12 лет) с ЗПА, в том числе 107 больных с критической ишемией нижних конечностей. На момент операции 28% больных курили. В течение первого года после вмешательства 30% курильщиков успешно бросили курить. Авторы выявили, что общая смертность (14%) и выживаемость без ампутаций (81%) были у них статистически значимо лучше, чем у тех, кто продолжал курить (31% и 60%, соответственно). При этом стаж курения был больше у бросивших курить по сравнению с теми, кто продолжал (44 против 36 лет; $p=0,04$; количество выкуриваемых сигарет статистически значимо не различалось). Относительный риск составил для общей смертности 0,40 (95% ДИ 0,18-0,90), для выживаемости без ампутаций – 0,43 (95% ДИ 0,22-0,86). Эта закономерность сохранялась даже после поправки на возраст, наличие сахарного диабета (СД), ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, скорость клубочковой фильтрации, прием статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов. Отдельно проанализирована подгруппа больных, имевших на момент включения критическую ишемию: как и в общей группе, те пациенты, которые успешно бросили курить в течение первого года после операции, имели статистически значимо меньшую общую смертность и большую выживаемость без ампутаций [10].

Крайне негативно влияние курения на прогноз пациентов, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах [11]. В этой связи очень важны результаты мета-анализа, объединившего данные шести рандомизированных клинических исследований. Его результаты свидетельствуют, что отказ от курения перед оперативным вмешательством приводит к снижению общей частоты осложнений на 41% [12]. При этом отказ от курения как минимум за 4 нед до вмешательства значительно эффективнее, чем за более короткий период времени.

Опыт многих стран, добившихся ощутимых успехов в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ, убедительно доказал, что именно уменьшение распространенности курения оказывает позитивное влияние на показатели здоровья, а борьба с курением является одним из наиболее экономически эффективных направлений в сфере здравоохранения. Наглядный пример, во что обходится курение обществу, дает Великобритания [13]. В Англии в 2006-2007 гг. лече-

ние заболеваний, связанных с курением, ежегодно обходилось Национальной службе здравоохранения в 2,7 млрд. фунтов стерлингов, или 50 млн фунтов стерлингов в нед. Также в Англии в 2009 г. 5% всех госпитализаций среди лиц в возрасте 35 лет и старше (всего 462000 чел.) касались нарушений здоровья, связанных с курением. В британском научном отчете показано, что действия по прекращению курения относятся к наиболее эффективным действиям здравоохранения (от 107 до 3662 фунтов стерлингов на сбереженный год человеческой жизни) [13]. Программы прекращения курения весьма эффективны, и затраты составляют менее 5000 долларов США на сохраненный год жизни [1, 2], а средства для лечения высокого уровня холестерина могут обойтись от 20000 до 520000 долларов США на год сбереженной жизни. К тому же отказ от курения имеет явные экономические выгоды и для самого пациента: для 40-летнего курильщика расходы на табак в течение жизни составляют от 20000 до 56000 долл. США (в зависимости от того, выкуривает он меньше одной или больше двух пачек сигарет в день) [1,2].

К середине 2014 г. по данным Минздрава России после принятия закона «Об охране здоровья граждан от окружающего табачного дыма и потребления табака», число курящих россиян снизилось на 16-17% по сравнению с 2010 г. [14]. В августе 2014 г. по данным ВЦИОМ курили 35% россиян, причем 20% из них выкуривали в день одну пачку сигарет или более [15]. С 2009 по 2016 г. по данным Минздрава количество курильщиков сократилось с 41% до 31% [16]. По данным опроса ВЦИОМ, проведенного в 2016 г., 69% россиян не курят, 28% сообщили, что за последний год снизили объемы потребления сигарет (прежде всего, это люди пенсионного возраста, среди которых эта доля достигает 41%). Больше стали курить 16% (среди жителей Москвы и Санкт-Петербурга – 21%) [17]. По данным Комитета Госдумы РФ по охране здоровья с 2009 г. потребление табака снизилось на 6%, а число курильщиков сократилось на 10 млн человек [18]. Успехи налицо, однако количество курильщиков и ситуация с сердечно-сосудистой смертностью в нашей стране по-прежнему требуют наращивания усилий по борьбе с курением.

В европейских рекомендациях (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний подчеркиваются необходимость прекращения курения для снижения сердечно-сосудистого риска (уровень доказанности IA), а также тот факт, что прекращение курения является наиболее экономически выгодной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Примером могут служить данные национальной системы здравоохранения Испании [20]. Было проведено специальное исследование с целью изучения влияния на бюджет возмещения стоимости

варениклина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), СД 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в которое было включено 68684 больных, прекративших курить с помощью варениклина с возмещением его стоимости. Период наблюдения составлял 5 лет. Общее снижение затрат национальной системы здравоохранения Испании за счет предотвращенных за 5 лет расходов на медицинскую помощь пациентам с ХОБЛ, СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 102 830 000€. В первые два года отмечено увеличение затрат, но, уже начиная с третьего года, наблюдалось устойчивое снижение затрат системы здравоохранения, и кумулятивная частота за 5 лет также демонстрирует экономические выгоды от возмещения стоимости варениклина курильщикам, прекратившим курить. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что возмещение затрат на лечение варениклином с целью прекращения курения является экономически эффективной политикой в области здравоохранения [20].

В настоящее время наиболее эффективной стратегией работы врача по борьбе с курением является выявление курильщиков и неоднократные советы по прекращению курения с предложением помощи в этом с использованием в дальнейшем никотинзаместительной терапии, варениклина, бупропиона в монотерапии или в их сочетании [19]. Установлено, что более 60% курильщиков хотят бросить курить, однако только 5% бросают курить с помощью силы воли, а в среднем каждый курильщик предпринимает 5-7 попыток отказаться от курения [21, 22]. Курение – зависимость не менее сильная, чем пристрастие к морфину и кокаину [2]. Согласно определению ВОЗ «табачная зависимость – это хроническое рецидивирующее состояние... Люди с табачной зависимостью так же, как и с другими хроническими заболеваниями, должны получать эффективное и адекватное лечение» [23]. Поэтому «лечение табачной зависимости включает в себя (самостоятельно или в сочетании) поведенческое и медикаментозное вмешательства, такие как советы и консультации, интенсивная поддержка и прием лекарств, которые ведут к снижению или прекращению табачной зависимости отдельных лиц и населения в целом» [23].

Механизмы никотиновой зависимости

Никотиновая зависимость имеет двойную природу – физиологическую и психологическую (поведенческую) [24]. Психологическая (поведенческая) зависимость от курения обусловлена тем, что процесс курения становится частью «образа жизни» курящего человека: привычное выкуривание сигареты за чашкой кофе, при приеме алкогольных напитков, на работе, за рулем, во время разговора по телефону.

Процесс курения настолько тесно переплетается с ежедневными рутинными действиями, что у курящего человека возникает мысленное убеждение, что курение является их неразрывной частью [24]. Физиологическая зависимость от курения обусловлена тем, что никотин вызывает привыкание, сходное по характеру с наркотическими веществами [2]. Поэтому очень важно бороться с табачной зависимостью на обоих уровнях, иначе успеха добиться будет практически невозможно [13]. Известно, что одной из главных проблем, препятствующих отказу от курения, является синдром отмены никотина – комплекс физических и психических симптомов, сопровождающих прекращение курения (табл. 1) [25,26].

Эффективность различных методов отказа от курения

Какова эффективность различных методов отказа от курения? Мета-анализ различных стратегий прекращения курения (2017 г.) свидетельствует о том, что варениклин имеет самые лучшие результаты по сравнению с плацебо (ОР 2,64; 95% ДИ 1,34–5,21), с никотинзаместительной терапией и различными мотивационными психологическими программами по отказу от курения у кардиологических пациентов (рис. 2) [27]. В этот мета-анализ были включены данные 7 рандомизированных исследований по разным медикаментозным стратегиям прекращения курения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=2809) и 17 рандомизированных контролируемых исследований по немедикаментозным программам прекращения курения также у пациентов кардиологического профиля (n=4666). В 2013 г. были опубликованы результаты Кокрейновского обзора и мета-анализа лекарственных препаратов для отказа от курения [28]. Согласно полученным результатам варениклин превосходил по эффективности никотинзаместительную терапию и бупропион (рис. 3). По результатам данного систематического обзора и мета-анализа все формы никотинзаместительной терапии

Table 1. Symptoms of nicotine withdrawal
Таблица 1. Симптомы отмены никотина

Симптом	Продолжительность
Раздражительность, отчаяние, или гнев	<4 нед
Тревожность	Может усиливаться или уменьшаться при отказе от курения
Беспокойство или нетерпеливость	<4 нед
Бессонница, расстройство сна	<4 нед
Повышенный аппетит	>10 нед
Дисфория или депрессия	<4 нед
Нарушение концентрации внимания	<4 нед

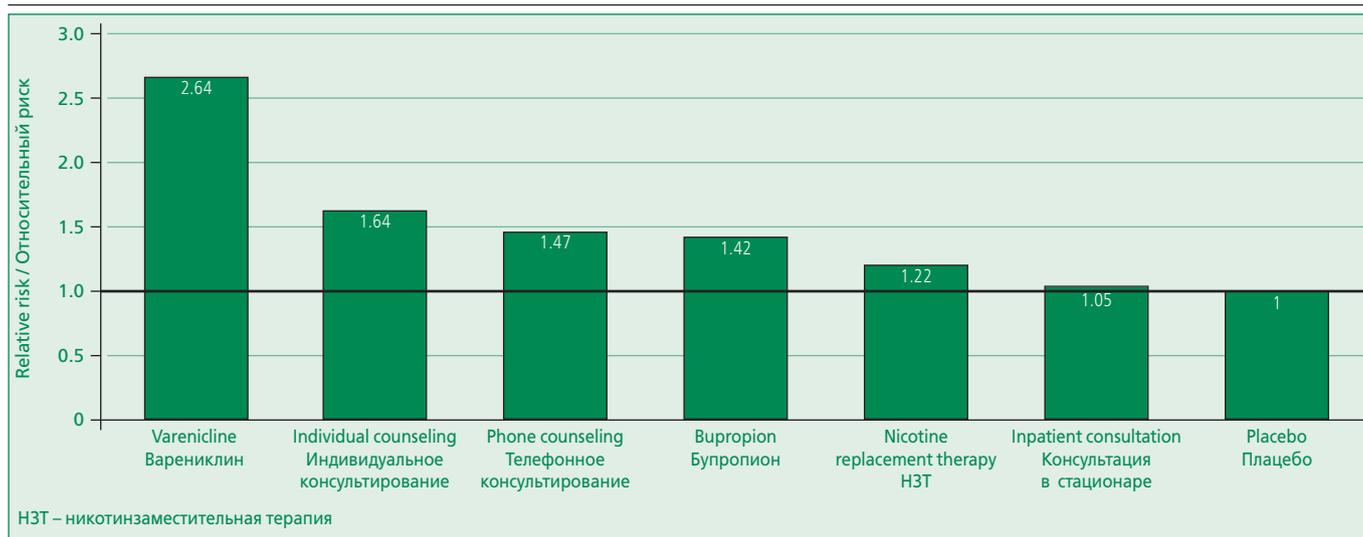


Figure 2. The effectiveness of different smoking cessation strategies in cardiac patients compared with placebo (adapted from [27])

Рисунок 2. Эффективность различных стратегий прекращения курения у кардиологических пациентов по сравнению с плацебо (адаптировано из [27])

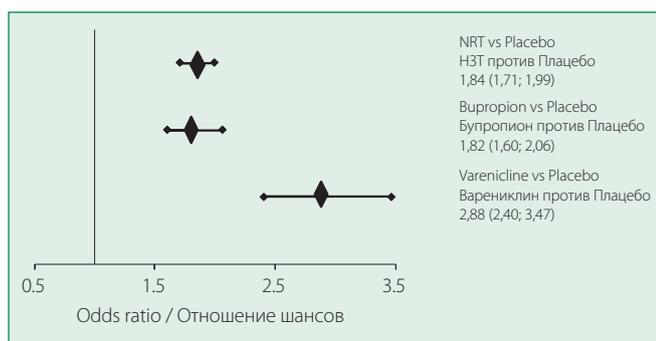


Figure 3. Efficacy of medication for quitting compared with placebo (adapted from [28])

Рисунок 3. Эффективность медикаментозных средств для отказа от курения по сравнению с плацебо (адаптировано из [28])

одинаковы по эффективности, при этом комбинация форм никотинзаместительной терапии была более эффективна, чем никотинзаместительная терапия в моноформе. Бупропион обладал одинаковой эффективностью по сравнению с никотинзаместительной терапией в моноформе, но уступал в сравнении с комбинацией форм никотинзаместительной терапии. Варениклин более эффективен по сравнению с никотинзаместительной терапией в моноформе и бупропионом, и имеет одинаковую эффективность в сравнении с комбинацией форм никотинзаместительной терапии [28]. Следовательно, терапия варениклином является наиболее эффективной медикаментозной и немедикаментозной стратегией прекращения курения.

Применение варениклина имеет и экономические преимущества [20, 29]. Так, целью исследования K. Bolin и соавт. [29] было оценить и сравнить экономическую эффективность варениклина и никотиновой заместительной терапии для отвыкания от курения в четырех европейских странах (Бельгии, Франции, Швеции и Великобритании). Применив специальные методы математического моделирования (модель BENESCO), авторы учли влияние отказа от курения на четыре связанных с курением заболевания (рак легких, ХОБЛ, ИБС и инсульт). Данные по эффективности были им взяты из рандомизированного открытого исследования длительностью 52 нед, в котором воздержание от курения составляло 26,1% для варениклина и 20,3% – для никотинзаместительной терапии. Анализ выявил, что для указанных стран отказ от курения с помощью варениклина по сравнению с никотинзаместительной терапией ассоциировался со снижением обусловленных курением заболеваемости и смертности. Количество случаев заболеваний, которых удастся избежать, на 1000 курильщиков, пытающихся бросить курить, составляло от 9,7% в Бельгии до 6,5% в Великобритании. Количество качественных лет жизни на 1000 курильщиков составило 23 (Бельгия), 19,5 (Франция), 29,9 (Швеция) и 23,7 (Великобритания). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что финансирование варениклина как средства, облегчающего прекращение курения, является оправданным с медицинской точки зрения распределения ресурсов [29].

В ряде последних европейских и американских рекомендаций подчеркивается эффективность варениклина в отказе от курения [19, 30, 31] и его

преимущества над другими стратегиями отказа от курения [30, 31]. В частности, в европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (2016) приведены данные о том, что варениклин в стандартной дозе увеличивает шансы больного на отказ от курения более чем в 2 раза по сравнению с плацебо (14 исследований, n=6166) [19, 28]. Количество людей, отказавшихся от курения при применении варениклина выше, чем при лечении бупропионом (3 исследования, n=1622) [19]. Варениклин помогает на 50-70% большему количеству людей бросить курить, чем никотинзаместительная терапия в различных видах [19, 32]. В американских рекомендациях по профилактике инсульта (2014), в частности, написано, что никотинзаместительная терапия, бупропион и варениклин были статистически значимо лучше по сравнению с плацебо в плане отказа от курения, однако варениклин превосходил две другие медикаментозные стратегии отказа от курения [12, 31]. Также в этих рекомендациях указано, что имеются данные о том, что варениклин может считаться экономически более выгодной стратегией по сравнению с никотинзаместительной терапией [29, 31].

Варениклин - ингибитор никотиновых рецепторов

Варениклин (Чампикс®, Pfizer, США) имеет двойной механизм действия: он одновременно является неполным агонистом и антагонистом альфа-4-бета-2-никотиновых рецепторов головного мозга [24, 33]. Как неполный агонист варениклин стимулирует никотиновые рецепторы, поэтому человек не испытывает негативных ощущений в связи с низким уровнем допамина. Именно вследствие этого и снижается «тяга» к курению. Как антагонист варениклин препятствует связыванию никотина с никотиновыми рецепторами, тем самым он блокирует действие никотина и, тем самым, обеспечивает уменьшение удовольствия от курения [24, 33].

Фармакокинетика варениклина

Абсорбция варениклина практически полная. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 3-4 ч после приема внутрь [34-36]. Равновесная концентрация устанавливается в течение 4 дней постоянного приема. Абсорбция практически полная, системная биодоступность высокая, и не зависит от приема пищи и времени приема препарата. Варениклин проникает в ткани, включая головной мозг. Объем распределения в равновесном состоянии составляет в среднем 415 л. Связывание варениклина с белками плазмы низкое. Варениклин подвергается минимальному метаболизму и выводится на 92% в неизмененном виде с мочой, и менее

чем на 10% в виде метаболитов. Период полувыведения варениклина составляет около 24 ч. Почками варениклин выводится, главным образом, путем клубочковой фильтрации в сочетании с активной канальцевой секрецией с помощью органического транспортировщика катионов (OCT2). При выраженном снижении функции почек рекомендуется однократный прием препарата в дозе 0,5 или 1 мг. Препарат выводится при гемодиализе. Заболевания печени не влияют на метаболизм препарата и не требуют коррекции дозы. Варениклин противопоказан при индивидуальной непереносимости. Его не рекомендуется назначать при беременности и в период грудного вскармливания. Варениклин не следует назначать в сочетании с никотинзаместительной терапией, учитывая повышение частоты нежелательных явлений, таких как тошнота, головная боль, диспепсия, головокружение, усталость и др. Клинически выявленных взаимодействий с другими лекарственными средствами нет [34-36].

Побочные явления

У пациентов, получавших варениклин, самым частым нежелательным эффектом является тошнота, в большинстве случаев она развивается в начале лечения, бывает легкой или умеренно выраженной, и редко приводит к отмене препарата [34, 36]. Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций составляет 11,4% в группе варениклина, и 9,7% в группе плацебо. Причинами прекращения лечения чаще всего были тошнота (2,7% и 0,6% в группах варениклина и плацебо), головная боль (0,6% и 1,0%), бессонница (1,3% и 1,2%) и необычные сновидения (0,2% и 0,2%) [34].

Способ применения и дозы

Варениклин предназначен для перорального применения. Прием препарата начинают за нед до предполагаемой даты отказа от курения [34-36]. В течение первых 3 дней доза препарата составляет 0,5 мг 1 р/д, в течение последующих 4 дней – 0,5 мг 2 р/д. На 8-й день дозу увеличивают до 1 мг 2 р/д. Лечение продолжают в течение 12 нед. Считается, что именно в первые 10-12 нед после отказа от курения симптомы абстиненции наиболее выражены. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Для удобства пациентов он выпускается в дозе 0,5 мг и 1 мг в стартовой упаковке, рассчитанной на первые 2 нед. При плохой переносимости возможен прием уменьшенной дозы в течение всего времени лечения. У пациентов, прекративших курение в течение 12 нед, может быть проведен дополнительный 12-нед курс лечения в дозе 1 мг 2 р/д для закрепления эффекта. Если пациенту не удалось бросить курить в течение 12 нед,

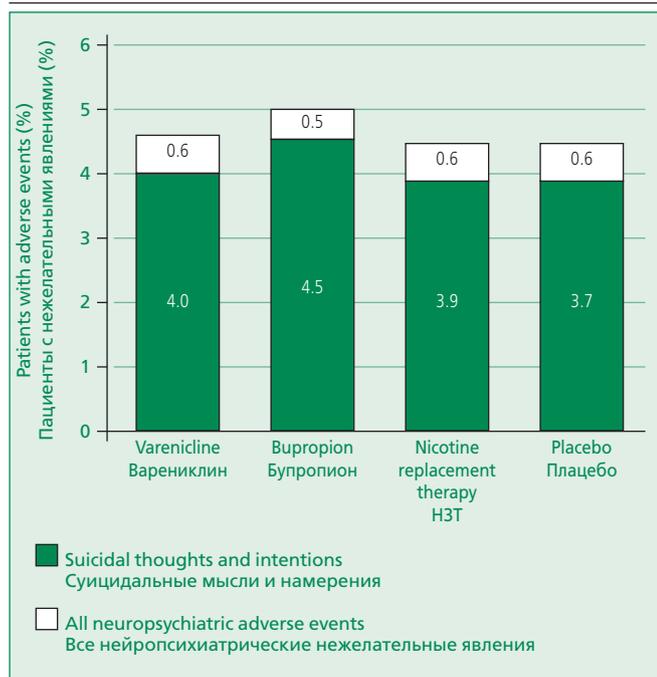


Figure 4. Psychiatric safety of varenicline (adapted from [37])

Рисунок 4. Психиатрическая безопасность варениклина (адаптировано из [37])

или он возобновил курение после лечения, необходимо попытаться провести повторный курс после устранения факторов, которые могли быть причиной неудачного лечения.

Эффективность и безопасность варениклина

Эффективность и безопасность варениклина в лечении никотиновой зависимости, в том числе, у кардиологических больных доказаны в ряде рандомизированных исследований и мета-анализов [27, 28, 37-43]. Так, исследование EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study – оценка нежелательных явлений в рамках международного исследования средств для борьбы с курением) [37] – крупнейшее международное клиническое исследование препаратов для борьбы с курением. В данном исследовании приняло участие 8144 взрослых курильщика. Дизайн исследования предполагал сравнение нейropsихиатрической безопасности варениклина и бупропиона с плацебо и никотиновым пластырем у взрослых пациентов как с психическими расстройствами в анамнезе, так и без них (психиатрическая и не психиатрическая когорта). Примерно у половины участников исследования были в анамнезе психиатрические расстройства, находившиеся в ремиссии, или в настоящее время в клинически стабильной фазе. В основном, это были депрессивные, биполярные, тревожные и психотические расстрой-

ства. Исследование не показало значительного увеличения числа серьезных нейropsихиатрических нежелательных явлений, являвшихся комбинированной первичной конечной точкой безопасности, при приеме варениклина или бупропиона по сравнению с плацебо и никотиновым пластырем (рис. 4). Психиатрическая безопасность варениклина, включая суицидальные намерения, была сопоставима с плацебо. Разница между числом случаев считалась существенной, если соответствующие 95-процентные доверительные интервалы были полностью выше или ниже нуля.

Исследование EAGLES [37] также имело целью оценить эффективность и сравнить индекс воздержания от курения у пациентов, получающих варениклин («ЧАМПИКС®») или бупропион, и пациентов, получающих плацебо, в последние 4 нед 12-недельного периода терапии. Индекс постоянства воздержания оценивался в сравнении с никотиновым пластырем. Также оценивался индекс долгосрочного воздержания в течение 12-недельного периода последующего наблюдения после окончания терапии (нед 9-24) для всех видов терапии. Результаты показали, что у пациентов с психиатрическими расстройствами в анамнезе и без них, получавших варениклин («ЧАМПИКС®»), наблюдался статистически значимо более высокий индекс постоянства воздержания от курения, чем у пациентов, получавших бупропион или никотиновый пластырь в течение обоих периодов времени (табл. 2). Пациенты, получавшие каждый из препаратов, продемонстрировали более высокий индекс воздержания, чем пациенты, получавшие плацебо. Это первое плацебо-контролируемое исследование такого масштаба, напрямую сравнивающее эффективность варениклина, бупропиона и никотинового пластыря как средств для борьбы с курением.

Риск нейropsихиатрических нежелательных явлений, связанных с варениклином, изучался также в специальном систематическом обзоре и мета-анализе [38]. Для проведения мета-анализа авторы использовали ресурсы данных Medline, Embase, PsycINFO, Кохрейновского Центрального Регистра контролируемых исследований (CENTRAL) и clinicaltrials.gov. Целью данного мета-анализа было определение риска нейropsихиатрических нежелательных явлений, связанных с использованием варениклина в сравнении с плацебо в рандомизированных контролируемых исследованиях. В обзор было включено 39 рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 10761 пациентов. Мета-анализ установил, что отсутствуют доказательства повышенного риска суицидов, суицидальных попыток и мыслей, депрессий или смертельных исходов, связанных с варениклином. Варениклин ассо-

Table 2. Results of the EAGLES study: the comparative effectiveness of different strategies for quitting smoking (adapted from [37])

Таблица 2. Результаты исследования EAGLES: сравнительная эффективность различных стратегий отказа от курения (адаптировано из [37])

Когорта	Частота прекращения курения (%)							
	Нед 9-12				Неделя 9-24			
	Варениклин	Бупропион	НЗТ	Плацебо	Варениклин	Бупропион	НЗТ	Плацебо
Непсихиатрическая	38,0	26,1	26,4	13,7	25,5	18,8	18,5	10,5
Психиатрическая	29,2	19,3	20,4	11,4	18,3	13,7	13,0	8,3

цируется только с бóльшим риском развития нарушений сна, таких как бессонница и необычные сновидения. Однако эти побочные эффекты уже хорошо известны.

Исследование CATS (Study To Evaluate Cardiac Assessments Following Different Treatments Of Smoking Cessation Medications In Subjects With And Without Psychiatric Disorders) [39] является продолжением исследования EAGLES, в котором осуществляли наблюдение пациентов, принявших участие в EAGLES в течение 52 нед от начала лечения. Целью исследования CATS была оценка частоты сердечно-сосудистых нежелательных явлений в разных группах. Анализ полученных результатов позволил констатировать, что частота основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений была очень низкой, риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений при применении варениклина не отличался от плацебо. Также было выявлено, что варениклин в обеих когортах через год наблюдения превосходил по эффективности (устойчивое прекращение курения) бупропион, никотинзаместительную терапию и плацебо [39].

В 2006-2008 гг. было проведено специальное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности варениклина для лечения никотиновой зависимости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стабильными формами) [40]. В исследовании участвовали 714 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда или реваскуляризация коронарных артерий), АГ, перенесшие инсульт или транзиторные ишемические атаки, а также с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и СД. Участники исследования получали варениклин по стандартной схеме (поддерживающая доза 1 мг 2 р/д) или плацебо на протяжении 12 нед. Период наблюдения составил 52 нед. Эффективность препарата оценивали по частоте отказа от курения, подтвержденной концентрацией выдыхаемого моно-оксида углерода. Через 24 нед от начала лечения частота отказа от курения в группе варениклина составила

34,9%, в группе плацебо – 15,9% [отношение шансов (ОШ) 2,98; 95%ДИ 2,07-4,29; $p=0,0001$]. Через 52 нед частота отказа от курения была 27,9% для варениклина и 15,9% для плацебо (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,45-3,05; $p=0,0001$). При этом сердечно-сосудистая и общая смертность, сердечно-сосудистые осложнения и серьезные нежелательны явления статистически значимо не различались в группах варениклина и плацебо. Частота прекращения терапии из-за побочных явлений составила 9,6% в группе варениклина и 4,3% – в группе плацебо [40]. Среди желудочно-кишечных побочных эффектов на фоне лечения варениклином статистически значимо чаще регистрировали тошноту (29,5%), рвоту (8,2%) и запоры (6,5%) по сравнению с группой плацебо (8,5; 1,1 и 2,0%, соответственно). Для уменьшения вероятности развития данных побочных эффектов препарат рекомендуется принимать после еды, запивая большим количеством воды. Что касается психиатрической безопасности варениклина – по данным цитируемого исследования частота наиболее значимых нежелательных явлений (тревожные депрессивные расстройства, агрессия, сексуальная дисфункция) была невысокой и сопоставимой с группой плацебо [40].

Особый интерес представляют результаты многоцентрового двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post Acute Coronary Syndrome) [41], в котором курящих пациентов (302 больных; 75% мужчин; средний возраст 55 ± 9 лет), госпитализированных в связи с ОКС (56% – пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST, 38% – без подъема сегмента ST, 6% – с нестабильной стенокардией), рандомизировали на прием либо варениклина либо плацебо. На момент госпитализации средний стаж курения составлял 36 ± 12 лет, а количество выкуренных сигарет – 21 ± 11 в/д. Через 24 нед доля пациентов, бросивших курить, в группе варениклина была статистически значимо выше (47,3%; $p=0,012$), чем в группе плацебо (32,5%). Частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений через 30 дней по окончании лечения была сопоставима в обеих

группах: 4,0% в группе варениклина и 4,6% в группе плацебо [41].

Аспекты сердечно-сосудистой безопасности варениклина неоднократно становились предметом углубленного изучения в крупных когортных исследованиях и мета-анализах, при этом не было выявлено повышения риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с плацебо или бупропионом [27, 28, 42, 43]. В крупном национальном когортном исследовании в Швеции оценивали использование варениклина для отказа от курения и риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений [42]. Относительный риск их развития, а также относительный риск развития острого коронарного синдрома, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смертности статистически значимо не различались в группах варениклина и бупропиона. В системном обзоре и мета-анализе J.J Prochaska и соавт. [43], в который включено 22 исследования (9232 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями), оценивали риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, ассоциированных с варениклином, применяемым для отказа от курения. Мета-анализ установил отсутствие статистически значимого повышения сердечно-сосудистых нежелательных явлений, которые были связаны с применением варениклина (рис. 5).

Таким образом, преимущества варениклина у кардиологических пациентов для лечения никотиновой зависимости включают высокую эффективность, подтвержденную в клинических исследованиях и мета-анализах, низкий риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, сопоставимый с плацебо, отсутствие лекарственного взаимодействия с кардиологическими препаратами, возможность применения даже во время острых состояний, а также экономические выгоды.

Заключение

Во всем мире борьба с табакокурением строится на комплексном, программном и долговременном подходе и включает в себя законодательные, экономические, юридические и медицинские аспекты. Особая роль принадлежит медицинским работникам, именно они должны информировать своих пациентов и общество в целом о последствиях табакокурения и преимуществах для здоровья при отказе от него, быть инициаторами формирования потребности населения жить в обществе, свободном от табака, мотивировать

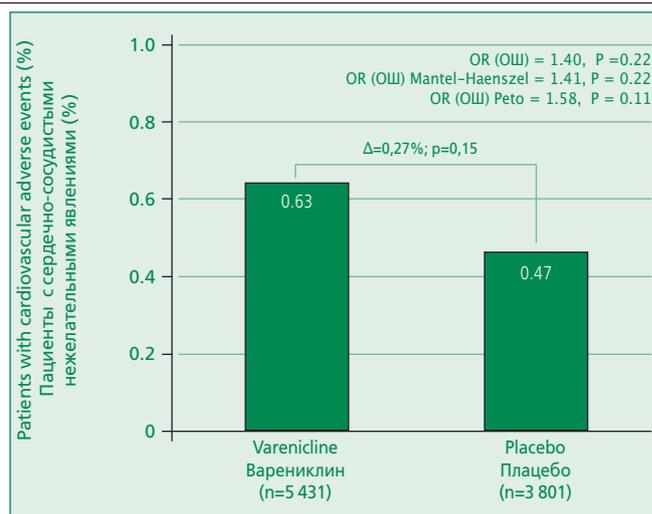


Figure 5. Risk of serious cardiovascular adverse events associated with varenicline for quitting smoking (adapted from [43])

Рисунок 5. Риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, ассоциированных с варениклином для отказа от курения (адаптировано из [43])

своих пациентов на отказ от курения и назначать медикаментозное лечение лицам с высокой степенью никотиновой зависимости.

В настоящее время в арсенале врача имеются эффективные стратегии борьбы с курением, одна из которых основана на применении варениклина. Варениклин является эффективным и безопасным препаратом для лечения никотиновой зависимости, в частности, у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Более широкое применение варениклина позволит успешно решать одну из важнейших задач профилактической кардиологии – лечение табачной зависимости, и, тем самым, обеспечит снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Конфликт интересов: Помощь в публикации статьи оказана ООО «Пфайзер Инновации». Содержание статьи отражает личное мнение авторов и может не совпадать с позицией компании.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by LLC «Pfizer Innovations». The content of the article reflects the personal opinion of the authors and may not coincide with the position of the company.

References / Литература

1. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Accessed Jan 22, 2018.
2. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf. Accessed Jan 22, 2018.
3. Mahmud A, Feely J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension*. 2003;41(1):183-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000047464.66901.60.
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416. 1990. Available at: <https://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/nnbbcv.pdf>. Accessed Jan 22, 2018.
5. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519-27. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
6. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ*. 2005;331:614-27. doi:10.1136/bmj.38561.633345.8F
7. Pujades-Rodriguez M, George J, Shah AD, et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(1):129-41. doi: 10.1093/ije/dyu218.
8. Tolstrup JS, Hvidtfeldt UA, Flachs EM, et al. Smoking and Risk of Coronary Heart Disease in Younger, Middle-Aged, and Older Adults. *Am J Public Health*. 2014;104:96-102. doi:10.2105/AJPH.2012.301091.
9. Rea TH, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking Status and Risk for Recurrent Coronary Events after Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500. doi: 10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00009.
10. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J VascSurg*. 2014;60:1565-71. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.064.
11. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114(4):837-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
12. Mills E., Eyawo O., Lockhart I., et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2011;124(2):144-54. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.013.
13. NHS stop smoking services and monitoring guidance 2010/11. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_109696. Checked by Jan 21, 2018.
14. Puzryev D. Year with an anti-smoking law: how Russia refuses to smoke. Available at: <http://www.rbc.ru/business/17/10/2014/543bd587cbb20f6ce4a09fed>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Пузырев Д. Год с антитабачным законом: как Россия отказывается от курения. Доступно на: <http://www.rbc.ru/business/17/10/2014/543bd587cbb20f6ce4a09fed>. Проверено 22.01.2018].
15. The fate of smokers in Russia. Press Release №2643. VTSIOM. Available at: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Судьба курильщиков в России. Пресс-выпуск №2643. ВЦИОМ. Доступно на: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. Проверено 22.01.2018].
16. Pronina T. Smoking in Russia and the World: What the Ministry of Health wants to save us from. Available at: https://health.mail.ru/news/kak_kuryat_v_rossii_i_v_mire/. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Пронина Т. Курение в России и мире: от чего нас хочет спасти Минздрав. Доступно на: https://health.mail.ru/news/kak_kuryat_v_rossii_i_v_mire/. Проверено 22.01.2018].
17. The share of smoking Russians reached a seven-year low. RIA News. Available at: <https://ria.ru/society/20160531/1441120952.html>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Доля курящих россиян достигла семилетнего минимума. РИА Новости. Доступно на: <https://ria.ru/society/20160531/1441120952.html>. Проверено 22.01.2018].
18. The number of smokers in Russia decreased by 10 million people. Available at: <https://sdelanounas.ru/blogs/91309/>. Checked by Jan 22, 2018. (In Russ.) [Число курильщиков в России сократилось на 10 млн человек. Доступно на: <https://sdelanounas.ru/blogs/91309/>. Проверено 22.01.2018].
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
20. Cedillo S, Sicras-Mainar A, Jimenez-Ruiz CA, et al. Budgetary Impact Analysis of Reimbursement Varenicline for the Smoking-Cessation Treatment in Patients with Cardiovascular Diseases, Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Type-2 Diabetes Mellitus: A National Health System Perspective. *Eur Addict Res*. 2017;23(1):7-18. doi: 10.1159/000449098.
21. Foulds J, Burke M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9(1):39-53. doi: 10.1517/eod.9.1.39.32951.
22. Hughes JR. New treatments for smoking cessation. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(3):143-51. doi: 10.3322/canjclin.50.3.143.
23. WHO European Strategy for Smoking Cessation Policy Revision (2004). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/68111/E80056.pdf. Checked by Jan 22, 2018].
24. Jarvis MJ. Why people smoke. *BMJ*. 2004;328:277-9. doi:10.1136/bmj.328.7434.277
25. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV-TR. Washington, DC: APA; 2006.
26. West R, Shiffman S. *Fast Facts: Smoking Cessation*, 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited; 2016.
27. Suijsa K, Larivière J, Eisenberg MJ, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(1):pii: e002458. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458.
28. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
29. Bolin K, Wilson K, Benhaddi H, et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation: results from four European countries. *Eur J Public Health*. 2009;19:650-4. doi: 10.1093/eurpub/ckp075.
30. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71-e126. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
31. Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.
32. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub6
33. Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G., et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005;48(10):3474-7. doi: 10.1021/jm050069n.
34. Kukes VG, Marinin VF, Gavryshuk EV. Varenicline is a new generation drug for the treatment of tobacco dependence. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. 2009;18(3):66-71. (In Russ.) [Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврышук Е.В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2009;18(3):66-71].
35. Obach R., Reed-Hagen A., Krueger S., et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha 4 \beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab. Dispos*. 2006;34:121-30. doi:10.1124/dmd.105.006767.
36. Rollema H, Coe JW, Chambers LK, et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(7):316-25. doi: 10.1016/j.tips.2007.05.003.
37. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
38. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109.
39. Study To Evaluate Cardiac Assessments Following Different Treatments Of Smoking Cessation Medications In Subjects With And Without Psychiatric Disorders. (CATS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01574703>. Checked by Jan 22, 2018.
40. Rigotti N.A., Pipe A.L., Benowitz N.L., et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010;121(2):221-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008.
41. Eisenberg M.J., Windle S.B., Roy N., et al. for the EVITA Investigators. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2016;133(1):21-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019634.
42. Swanström H., Pasternak B., Hviid A. Use varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7176. doi: 10.1136/bmj.e7176
43. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.

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

Ivan I. Kopchjonov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Tatyana F. Guseva – MD, PhD, Associate Professor, 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.

Копченов Иван Иванович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Гусева Татьяна Федоровна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT)

Владимир Михайлович Горбунов*

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

В настоящей статье дан критический анализ результатов, полученных в крупном клиническом исследовании SPRINT. Основной акцент сделан на использованные в нем методы измерения артериального давления (АД).

Целью исследования SPRINT было доказательство преимущества снижения систолического АД (САД) < 120 мм рт.ст. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании был включен 9361 больной с высоким риском ССО, но без диабета или инсульта в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в две группы: контрольную группу стандартного лечения с целевым значением САД < 140 мм рт.ст. и интенсивного лечения с целевым значением < 120 мм рт.ст. В группе интенсивного лечения наблюдали высокосущественное снижение общей смертности (на 27%) и ССО (на 25%) в сравнении с группой контроля. Положительный эффект был настолько значителен, что исследование было досрочно прекращено, когда средний срок наблюдения составил лишь 3,3 года (при запланированном сроке 5 лет).

Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании вместо традиционного измерения клинического АД применялось так называемое автоматическое офисное измерение (АОБП). Известно, что метод АОБП дает в среднем более низкие результаты, чем традиционные измерения, причем разница может быть значительна. В статье дан обзор работ, целью которых была объективная оценка полученных в исследовании SPRINT результатов. По-видимому, если бы измерение клинического АД в контрольной группе проводилось общепринятым способом, то средние величины САД составили бы около 150 мм рт.ст., что значительно превышает современное пороговое значение 140 мм рт.ст. Это может быть объяснением большей частоты ССО в контрольной группе. В группе интенсивного лечения уровень клинического САД составил бы 132-136 мм рт.ст., что существенно не отличается от его порогового значения.

Результаты исследования SPRINT не дают достаточных оснований для пересмотра существующих целевых значений АД. АОБП является специфической разновидностью клинического измерения АД, его пороговые значения составляют около 135/85 мм рт.ст., однако, нуждаются в дальнейшем уточнении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, исследование SPRINT, клиническое артериальное давление, автоматическое офисное измерение артериального давления, целевые значения артериального давления.

Для цитирования: Горбунов В.М. Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):122-130. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130

Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of SPRINT Study Results)

Vladimir M. Gorbunov*

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

The article presents a critical analysis of the results of a large clinical trial SPRINT. The focus is on the issues related to the blood pressure (BP) measurement in this trial.

The aim of SPRINT trial was to prove the benefit of reducing systolic BP (SBP) below 120 mm Hg in high-risk hypertensive patients. A total, 9,631 high-risk participants without history of diabetes mellitus or stroke were randomly allocated to a standard treatment group (target SBP < 140 mm Hg) or an intensive treatment group (target SBP < 120 mm Hg). Significantly lower rates of all-cause mortality (by 27%) and cardiovascular events (by 25%) were observed in the intensive treatment group, compared to the standard treatment one. Therefore, the intervention was stopped early, after a mean follow-up of 3.3 years (instead of 5 years, as specified in the study protocol).

However, the SPRINT study used an unusual method of clinical BP measurement, the so-called automatic office BP (AOBP) measurement. An important feature of AOBP is that it provides significantly lower BP values, compared to the conventional clinic BP measurement. This article reviews the publications which aimed to provide an independent evaluation of the SPRINT results. It appears that if traditional clinic BP measurement was used in SPRINT, the mean SBP level in the control group could be approximately 150 mm Hg, which is substantially higher than the generally accepted threshold of 140 mm Hg. This could explain a higher prevalence of cardiovascular events in the control group. The estimated SBP level in the intensive treatment group (132-136 mm Hg) is not very different from the standard threshold.

Therefore, the SBP target in the treatment of hypertension remains unchanged at < 140 mm Hg. AOBP is a specific subtype of the clinic BP measurement. The currently proposed AOBP threshold (135/85 mm Hg) warrants further investigation.

Key words: hypertension, SPRINT trial, clinic blood pressure, automated office blood pressure, target blood pressure levels.

For citation: Gorbunov V.M. Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of SPRINT Study Results). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):122-130. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130

Received / Поступила: 31.08.2017
Accepted / Принята в печать: 03.10.2017

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

До определенного момента как рутинное ведение больных артериальной гипертонией, так и научные исследования в этой области базировались исключительно на результатах традиционных (офисных) измерений артериального давления (АД). С начала 1980-х годов в практику все активнее стал внедряться метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Впоследствии достойную конкуренцию этому весьма информативному методу составил самоконтроль АД (СКАД). В 2000 г. вышел первый согласительный документ, посвященный СКАД [1].

Основные научные и практические аспекты использования СМАД и СКАД были достаточно подробно описаны в специальных Рекомендациях по измерению АД [2,3]. Несколько позже были созданы

отдельные Рекомендации для каждого из методов. Интересно, что выход Рекомендаций по СКАД [4, 5] предшествовал появлению аналогичных документов по СМАД [6, 7], хотя последнее начало использоваться на практике значительно ранее. Таким образом, сформировалась «классическая» триада методов измерения АД, сравнительная характеристика которых впервые была приведена в консенсусе 2000 г. (табл. 1) [1]. Согласно этой таблице амбулаторные методы измерения имеют многообразные и значительные преимущества перед офисным измерением АД. И, следовательно, «СМАД или СКАД настоятельно рекомендуются для точной диагностики в большинстве, если не во всех случаях подозрения на артериальную гипертонию (АГ)» [8].

Table 1. Comparative characteristics of the three main methods for measuring blood pressure (adapted from [1], with changes and additions)

Таблица 1. Сравнительная характеристика трех основных методов измерения АД (адаптировано из [1], с изменениями и дополнениями)

Параметр	Клиническое измерение	СМАД	СКАД
Общая характеристика	Подвержено тревожной реакции	Измерения при различных уровнях физической и интеллектуальной активности	Измерения в относительно стабильных условиях
Погрешность измерений	Весьма вероятна	Маловероятна	Возможна
Количество измерений	Небольшое	Большое	Достаточно большое
Воспроизводимость результатов	Низкая	Высокая	Высокая
Оценка циркадных колебаний и вариабельности АД	Невозможна	Возможна	Возможна в ограниченном объеме в дневное время
Оценка ночного АД	Невозможна	Возможна	Возможна некоторыми приборами
Использование для длительного контроля за уровнем АД	Невозможно	Невозможно	Возможно
Оценка эффективности антигипертензивных препаратов	Серьезно затруднена ввиду тревожной реакции больного, «эффекта плацебо», феномена регрессии к среднему	Может быть затруднена ввиду феномена регрессии к среднему	Возможна
Формальная информативность в оценке эффективности лечения	Уступает СМАД	Наибольшая	Уступает СМАД
Оценка равномерности эффекта препаратов	Невозможна	Возможна	Возможна в ограниченном объеме
Обследование больных, резистентных к антигипертензивной терапии	Не дает результата	Возможно	Возможно
Диагностика ГБХ	Невозможна	Возможна	Возможна
Выявление СНЛ АГ	Невозможно	Возможно	Возможно
Повышение приверженности больного к лечению	Неясно	Неясно	Возможно
Экономия средств при лечении больных АГ	–	Возможна	Возможна
Прогностическая ценность	Малая	Высокая	Уступает СМАД
Корреляция с признаками ПОМ АГ	Слабая	Сильная	Сильная

СМАД – суточное мониторирование АД, СКАД – самоконтроль АД, ГБХ – гипертония «белого халата», АГ – артериальная гипертония, СНЛ – скрытая неэффективность лечения, ПОМ – поражение органов-мишеней

Иная картина вырисовывается при постановке вопроса о целевых уровнях АД. Несмотря на наличие значительного количества исследований, посвященных СМАД, до сих пор отсутствуют данные сравнительных проспективных рандомизированных исследований у больных, терапевтические решения у которых принимаются на основе традиционных измерений, либо СМАД; целевые значения для результатов СМАД окончательно не установлены [9]. Для показателей СКАД в уточнении нуждаются не только целевые уровни АД, но и нормативы [10]. Дополнительной проблемой является выработка оптимальной схемы СКАД у больных, получающих длительную антигипертензивную терапию.

Таким образом, проблема целевых уровней АД в различных исследованиях и Рекомендациях в настоящее время может обсуждаться только для офисных измерений [11]. Однако, как мы увидим, получаемые во многих исследованиях дополнительные результаты амбулаторных измерений АД не должны игнорироваться.

Данные эпидемиологических исследований, показавших что линейная зависимость между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сохраняется даже при значениях АД ниже традиционных диагностических пороговых значений (12), породили гипотезу о том, что у больных с высоким риском ССО может быть целесообразно достижение АД, существенно более низкого, чем современные пороговые уровни 140/90 мм рт.ст. Обоснованием этой гипотезы послужил тот факт, что у данной категории пациентов значительный положительный эффект может быть достигнут даже при небольшом снижении относительного риска. Результаты немногочисленных специально спланированных исследований на эту тему (в том числе, у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета [13-17]) дали противоречивые результаты и не позволили сформулировать сколько-нибудь обоснованные рекомендации по целевым уровням АД.

С тем большим вниманием медицинской общественностью были восприняты результаты исследования SPRINT, в котором, казалось бы, наконец были получены весьма убедительные доказательства в пользу снижения систолического АД (САД) < 120 мм рт.ст. у специально отобранных пациентов с высоким риском ССО [18]. Положительный эффект был настолько значителен, что исследование было досрочно прекращено, когда средний срок наблюдения составил лишь 3,3 года (при запланированном сроке 5 лет). Наиболее значительные предварительные результаты были объявлены 11 сентября 2015 г. [19], а уже на следующий день о важности полученных данных оповестили своих читателей New York Times [20] и Washington Post [21].

В исследование было включено 9361 больных с высоким риском ССО, но без диабета или инсульта в анамнезе. Уровень клинического САД должен был быть ≥ 130 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в две группы: контрольную группу стандартного лечения с целевым значением САД < 140 мм рт.ст. и интенсивного лечения с целевым значением < 120 мм рт.ст. В результате в группе «интенсивного» лечения наблюдали высокозначимое снижение общей смертности (на 27%) и ССО (на 25%) в сравнении с группой контроля. Первичная конечная точка включала инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, развитие сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Эти данные были опубликованы в New England Journal of Medicine с предисловием главного редактора: «Это клиническое исследование изменит существующую практику, мы гордимся этой публикацией, показывающей преимущества оперативной независимой экспертизы (peer-review) и подготовки к печати, которую прошла статья. Информация теперь общедоступна, авторская интерпретация результатов, анализ и клиническое обсуждение доступны для изучения и комментариев» [21].

Не замедлило последовать и подробное обсуждение результатов SPRINT, что неудивительно из-за важности вопроса. В задачу данной публикации не входит подробное изложение аргументов «за» и «против» внедрения результатов исследования в рутинную практику, отметим лишь, что сторонники исследования, прежде всего, отмечали высокую статистическую мощность и достоверность полученных различий, а также репрезентативность выборки – около 16 млн. жителей США соответствуют критериям включения SPRINT. «Скептики» обращали внимание на исключение больных с сахарным диабетом, что не дает возможности прямого сопоставления полученных данных с результатами аналогичных исследований, в частности – ACCORD. Приводились и другие контраргументы: использование слишком «мягких» критериев диагностики сердечной недостаточности (СН) при включении, в то же время в группе «интенсивного» лечения значительно чаще использовались диуретики, что могло маскировать симптомы СН; отсутствие различий в отношении риска инсульта в двух группах, что находится в противоречии с достигнутыми уровнями АД; большая частота побочных эффектов в группе «интенсивного» лечения. Ряд возражений относился непосредственно к проблеме измерения АД: 1) включенные пациенты уже получали антигипертензивную терапию, следовательно, их исходный уровень АД неясен; 2) в протоколе исследования SPRINT была заложена слишком большая разница между целевыми значениями САД в двух группах (120 и 140 мм рт.ст.),

поэтому полученные результаты не дают ясного ответа на вопрос какие же целевые уровни САД следует в итоге рекомендовать [22].

Каждый из этих и других [23] клинических и формально-логических вопросов требовал бы отдельного серьезного обсуждения, если бы не оставшийся вначале в тени факт использования в исследовании SPRINT необычного метода клинического измерения АД. Выше мы привели некоторые соображения, связанные с измерением АД, однако нижеизложенные обстоятельства намного более серьезны и заставляют изменить взгляд на полученные результаты.

Как же измерялось АД в исследовании SPRINT? Исходная публикация [18] как будто не дает оснований для каких-либо сомнений: «Подбор доз антигипертензивных препаратов проводился на основании среднего из трех измерений в офисе в положении сидя, после 5 мин отдыха; измерения выполнялись автоматическим прибором Model 907 Omron Healthcare... В группе стандартного лечения доза *уменьшалась*, если САД было <130 мм рт.ст. или в пределах 135-139 мм рт.ст. на двух последовательных визитах. Через 1 год САД в группе интенсивного лечения составило в среднем *121,4 мм рт.ст.*, в группе стандартного лечения – *136,2 мм рт.ст.*». Впоследствии, однако, было сделано уточнение [24]: «Измерения АД выполнялись автоматическим прибором *в отсутствие медицинского персонала*. Все центры исследования SPRINT использовали Omron 907, который программировался на 5-минутный перерыв, после чего выполнялись 3 измерения. Несоблюдение этих условий может с большой вероятностью привести к переоценке уровня АД». Это незначительное, на первый взгляд, обстоятельство кардинально меняет ситуацию – в исследовании использовалось не традиционное клиническое измерение, а другой метод – так называемое «автоматическое офисное измерение АД» (АОБП) [25]! Как известно, в Рекомендациях 2016 г. [8] АОБП рассматривается как самостоятельная разновидность офисного измерения. Характерные для данного метода относительно низкие уровни АД напомнили G. Parati и соавт. [26] о давних исследованиях G. Alam и F. Smirk [27] по изучению «базального» АД. Тем самым исследование SPRINT, казалось бы, устремленное в будущее, парадоксальным образом отсылает нас к изысканиям более чем 70-летней давности!

Как известно, эти авторы впервые продемонстрировали, что измеряемый в обычных условиях «казуальный» уровень АД складывается из относительно стабильного «базального» уровня и изменчивого «дополнительного» (supplemental) АД (последнее приблизительно соответствует современному понятию «эффект белого халата»). Базальное АД измерялось в спокойном, хорошо отапливаемом помещении. Па-

циенты специальным образом инструктировались: необходимо было принять удобную, спокойную позу, не думать о беспокоящих проблемах (with the mind blank) в течение получаса или немного более продолжительного периода, во время которого выполнялись измерения. Не допускались разговоры и (как правило) присутствие третьих лиц. Измерения АД проводились с интервалом в несколько мин с целью «привыкания» пациентов к процессу. В конце периода «привыкания» измерения проводились с интервалом в 1 мин. Базальным АД считали минимальное значение из трех последовательных измерений, выполненных в конце исследования. Очевидно, что наличие современных технологий делает многие предосторожности, использованные в давнем исследовании, необязательными. Согласно The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement [28] «При использовании автоматических осциллометрических приборов пациент должен находиться в спокойной обстановке. Измерения проводятся в положении сидя (без специального периода отдыха). Устройство программируется на измерения с интервалами в 1-2 мин. Первое измерение производится в присутствии медицинского работника, который проверяет положение манжеты и валидность результата. После этого пациент остается один, а прибор автоматически выполняет последующие измерения. ВpTRU автоматически отбрасывает первое измерение и усредняет последующие пять».

Однако АОБП ассоциируется с необычно низкими уровнями АД. Напомним, что G. Alam и F. Smirk зафиксировали у многих добровольцев базальные уровни САД менее 90 мм рт.ст. По авторитетному мнению G. Parati и соавт. [26] результаты АОБП также никоим образом не отражают уровень 24-часового АД (этот вопрос мы еще рассмотрим подробнее ниже). Как же в таком случае сравнить результаты SPRINT с аналогичными исследованиями?

Прежде всего, необходимо уточнить – каким образом в этих других исследованиях измерялось АД? Как видно из табл. 2, только в ACCORD использовался прибор (Omron 907), который теоретически мог быть запрограммирован для АОБП. Однако это маловероятно, поскольку методика АОБП привлекла к себе серьезное внимание в 2010 г. [34], когда основные результаты исследования ACCORD уже были опубликованы. Ни протоколы, ни различные публикации результатов этого исследования не содержат сведений о каких-либо особенностях измерения АД, в частности, в отсутствие медицинского персонала [11].

Таким образом, способ измерения АД в SPRINT отличался от всех аналогичных исследований, однако косвенное сравнение полученных результатов все же возможно.

Table 2. Automatic/semi-automatic instruments for measurement of blood pressure in large clinical trials (adapted from [11])

Таблица 2. Автоматические/полуавтоматические приборы для измерения АД в крупных клинических исследованиях (адаптировано из [11])

Исследование	Прибор	Присутствие врача	Ссылки
ACCORD	Omron, Model 907	Да	The ACCORD Study Group, 2010 [29]
SPS3	Colin BP-8800C	Да	The SPS3 Study Group, 2013 [30]
SPRINT	Omron, Model 907	Нет	The SPRINT Research group, 2015 [18]
HOT	Visomat OZ	Да	L. Hansson с соавт., 1998 [31]
TROPHY	HEM-705CP, Omron	Да	S. Julius с соавт., 2006 [32]
ONTARGET	HEM-705CP, Omron	Да	P. Verdecchia с соавт., 2012 [33]
TRANSCEND	HEM-705CP, Omron	Да	P. Verdecchia с соавт., 2012 [33]

Как отмечено выше, с целью достижения большей объективности результатов, авторы исследования SPRINT стремились избежать эффекта «белого халата». Эта специфическая тревожная реакция была описана еще в весьма давних исследованиях с применением внутриартериального измерения АД; представляется, что эти данные также могут быть использованы для интерпретации результатов АОВР. Одно из самых ранних исследований зафиксировало тревожную реакцию ≈ 10 мм рт.ст. для САД и ≈ 6 мм рт.ст. для диастолического артериального давления (ДАД) [35] – проводилось непрерывное внутриартериальное мониторирование АД, одновременно на другой руке без предварительного оповещения пациента выполнялись традиционные измерения. В более позднем широко известном исследовании у больных с мягкой АГ величина тревожной реакции, вызванной «внезапным» появлением врача составила в среднем 20 мм рт.ст. [36]. Максимальный подъем АД (27 ± 12 мм рт.ст. для САД (!) отмечался в течение первых 1-4 мин, но и к 10 мин наблюдения выраженного снижения АД не происходило.

В последнее время выполнено ряд важных исследований, в которых проводилось «прямое» сравнение результатов традиционного измерения и АОВР [11]. По-видимому, первое из них [34] показало, что результаты АОВР сопоставимы, а, возможно, и ниже, чем среднеедневное амбулаторное АД; разница же с результатами традиционного измерения может достигать 20 (!) мм рт.ст. Недавнее исследование у 353 больных, получавших антигипертензивную терапию, дало разницу 16 мм рт.ст. [37]. В популяционной выборке в г. Брно были установлены, казалось бы, меньшие различия в результатах измерения АД двумя методами: пороговому значению офисного АД 140/90 мм рт.ст. приблизительно соответствовали показатели АОВР 131/85 мм рт.ст. [38]. Однако и эти результаты свидетельствуют о недостаточном контроле

АД в группе стандартного лечения исследования SPRINT [11]. Напомним, что средний уровень САД в этой группе (предположительно по данным АОВР) составил 136 мм рт.ст., что соответствует повышенному уровню АД по данным традиционных измерений.

Исходя из вышеизложенного S.E. Kjeldsen и соавт. [11] делают следующие выводы: 1) результаты измерения АД в исследовании SPRINT не могут быть напрямую сопоставлены с результатами аналогичных исследований; 2) Уровень АД в группе «интенсивного» лечения был бы выше, если бы проводилось традиционное офисное измерение. Насколько выше – предстоит уточнить, т.к. имеющиеся к настоящему времени данные противоречивы. В любом случае, полученное значение не будет значительно отличаться от целевого значения САД 140 мм рт.ст., указанного во всех современных Рекомендациях по АГ (по мнению цитируемых авторов с наибольшим основанием можно говорить о целевом значении < 136 мм. рт. ст., что курьезным образом совпадает с уровнем САД, достигнутым в группе стандартного лечения SPRINT!).

Второй метод оценки результатов АОВР в SPRINT основан на результатах субисследования у 876 пациентов, в котором проводилось СМАД [39]. К сожалению, СМАД выполнялось только на 27 нед исследования, следовательно, отсутствует информация об исходных уровнях амбулаторного АД. С другой стороны, вошедшие в субисследование больные по своим клиническим характеристикам не отличались от основной группы и, что особенно важно, наличие СМАД, которое в SPRINT выполнялось вполне рутинно, дает возможность сопоставления результатов с данным исследований, в которых хотя бы у части пациентов выполнялись как офисные измерения, так и СМАД.

Результаты сопоставления основных параметров СМАД в двух группах лечения оказались «ожидаемы». 24-часовое, дневное и ночное САД в среднем в группе

Table 3. Results of measuring clinical and daytime blood pressure (mmHg) in some studies (adapted from [26] with significant reduction)

Таблица 3. Результаты измерения клинического и дневного АД (мм рт.ст.) в некоторых исследованиях (адаптировано из [26] со значительными сокращениями)

Исследование	Группа	Возраст	N	Клиническое САД/ДАД		Дневное САД/ДАД		Кл.-Дн.	Метод
SPRINT (34)	Интенсивного лечения	72	443	120	66	127	72	-7/-6	АОВР
	Стандартного лечения	72	433	135	74	139	78	-4/-4	
ELSA	Исходно	57	1670	164	102	144	90	20/12	Осциллометрический метод
	АГТ	57	1670	140	85	135	84	5/1	
PAMELA	<65	46	1438	128	82	123	79	5/3	Осциллометрический метод
	65-74	69	400	148	83	128	79	20/4	

АГТ – на фоне антигипертензивной терапии, Кл.-Дн. – разность усредненных значений клинического и дневного АД,
АОВР – клиническое АД определялось на основании автоматического офисного измерения

интенсивной терапии было достоверно ниже, чем в контрольной (табл. 3). Хорошо известно, что снижение офисного АД под действием антигипертензивных препаратов сопровождается параллельным, хотя и меньшим по абсолютной величине снижением амбулаторного АД [40].

Однако совершенно нестандартная картина вырисовывается при сопоставлении данных офисного и амбулаторного АД. Как известно практически во всех клинических и когортных исследованиях, включавших подгруппы пациентов, у которых дополнительно про-

водилось СМАД, это соотношение было одинаково: усредненное дневное АД было ниже, чем результаты традиционного измерения [26] (исключение составляют только лица с клиническим АД порядка 115/70 мм рт.ст. и ниже [41]). Данная закономерность ярко проявилась, в частности, в крупном популяционном исследовании PAMELA [42], в исследовании ELSA (единственный пока случай, когда данные СМАД были получены у всех рандомизированных пациентов как исходно, так и на фоне антигипертензивной терапии [43]). В исследовании же SPRINT соотношение ре-

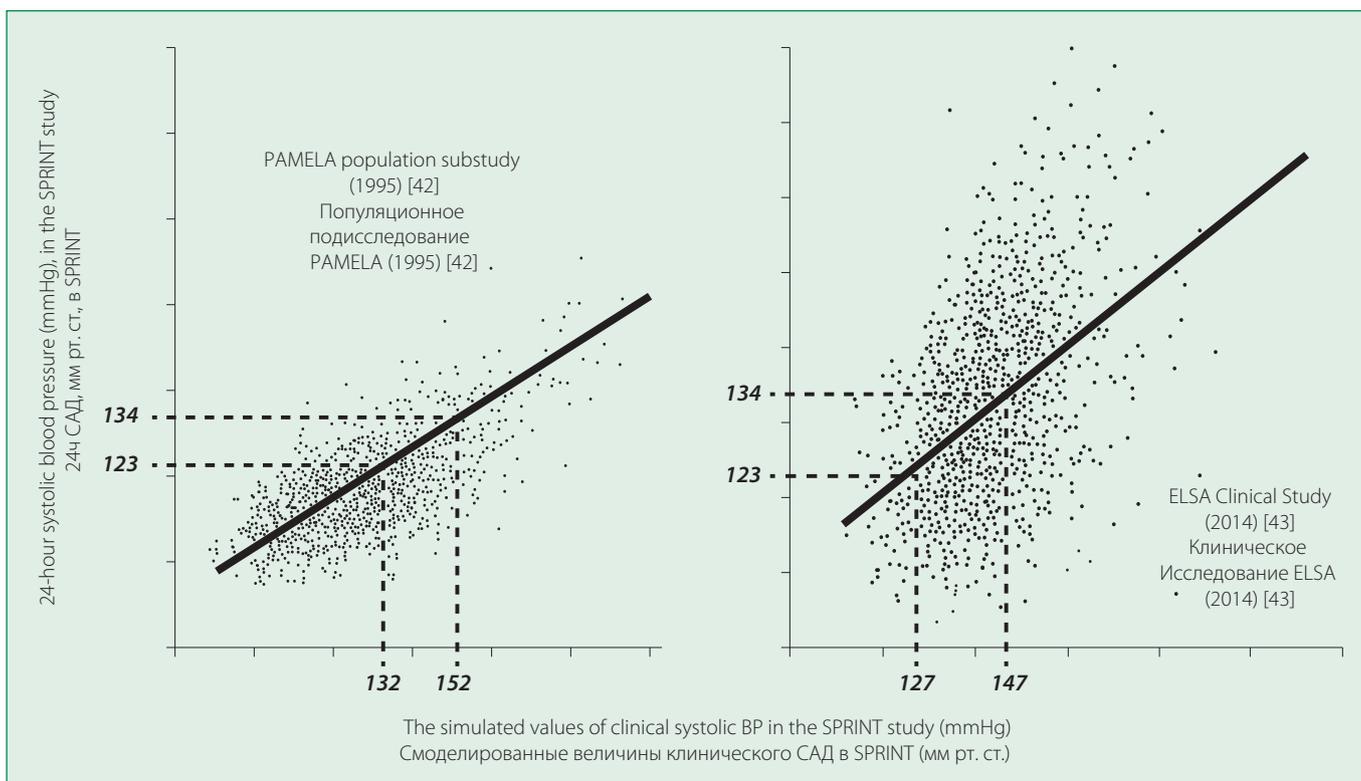


Figure 1. The relationship between clinical and 24-hour systolic blood pressure (adapted from [26])

Рисунок 1. Взаимосвязь клинического и суточного САД (адаптировано из [26])

зультатов офисного и амбулаторного АД в обеих группах было обратным (табл. 3). Крайне важно отметить также, что в группе стандартного лечения показатели САД превышали общепринятые в настоящее время нормативы: (130 мм рт.ст. для 24-часового и 135 для дневного АД), что явно свидетельствует о недостаточной эффективности лечения в контрольной группе.

Для ориентировочной оценки – каковы могли бы быть уровни офисного АД в исследовании SPRINT в том случае, если бы измерение проводили традиционно, G. Parati и соавт. [26] применили регрессионный анализ. Были использованы: а) величины 24-часового АД, достигнутые в группах интенсивного и стандартного лечения SPRINT (123 и 134 мм рт.ст., соответственно); б) диаграммы взаимосвязи результатов измерения офисного и амбулаторного АД в исследованиях PAMELA и ELSA (рис. 1). В группе стандартного лечения «предсказанный» уровень клинического АД оказался весьма высоким (152 мм рт.ст. на основании исследования PAMELA и 147 мм рт.ст. – на основании данных ELSA). В группе интенсивного лечения «предсказанные» значения составили бы 132 и 127 мм рт.ст., соответственно. Аналогичные цифры могли бы быть выведены из результатов исследования LIFE (подгруппа, в которой проводилось СМАД [26]). Исходя из этих результатов, G. Parati и соавт. [26] делают «уничжительный» вывод: «если «перевести» результаты SPRINT на «обычный язык» исследований, посвященных АГ, то были доказаны всего-навсего преимущества достижения уровня САД при лечении ≈ 127 -132 мм рт.ст. при контролируемом 24-часовом АД по сравнению с результатом ≈ 147 -152 мм рт.ст. при плохо контролируемом 24-часовом АД».

Можно ли полностью согласиться со столь категоричным выводом? Нам кажется, что нет, и для этого есть несколько причин. Во-первых, представленный анализ носит слишком «косвенный» характер; воспроизводимость оценки гипотетического офисного АД оказалась ограниченной.

Во-вторых, заслуживают внимания результаты исследования, проведенного в Канаде (стране, где метод АОВР получил наибольшее распространение [44]). 3627 больных старше 65 лет наблюдались в течение в среднем $4,9 \pm 1,0$ лет, всего было зарегистрировано 271 фатальных и нефатальных ССО. Статистически значимое увеличение относительного риска ССО (1,66; доверительный интервал [ДИ] – 1,09 – 2,54) наблюдалось при исходных значениях САД в диапазоне 135-144 мм рт.ст. Аналогичные значения относительного риска были получены для больных с ДАД в диапазоне 80-89 мм рт.ст. (1,72; ДИ 1,21-2,45). Отсюда выводятся условные нормативы АОВР 135/85 мм рт.ст., которые не столь уж значительно отличаются от традиционных нормативов для офисных измере-

ний АД (как раз в пределах погрешности, которая получилась в регрессионном анализе в [26])! По мнению G. Stergiou et al. [40] эти данные в целом подтверждают корректность результатов исследования SPRINT, необходима лишь небольшая поправка при их оценке.

В-третьих, спорным является и положение о том, что абсолютные величины клинического АД должны при любых обстоятельствах быть выше, чем результаты амбулаторных измерений. Например, в проводившемся в 2012-2014 гг. в НИИЦ ПМ исследовании «Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками» [46] в когорте больных, обследованных летом в Иваново ($n=392$), мы наблюдали обратное соотношение – клиническое САД/ДАД составило в среднем $129,7 \pm 12,6 / 77,6 \pm 9,8$ мм рт.ст., а дневное АД по данным СМАД – $135,4 \pm 13,6 / 83,6 \pm 9,8$ мм рт.ст. В исследовании HOT уровни среднедневного и клинического АД были примерно одинаковы [26].

В-четвертых (об этом неоднократно говорилось на XXVII Европейском конгрессе по АГ и кардиоваскулярной профилактике), методика измерения АД в исследовании SPRINT нуждается в уточнении. В какой степени она соответствует процедуре АОВР, описанной в существующих Рекомендациях [28]?

Но, даже с учетом приведенных контраргументов, нельзя не признать справедливость критиков исследования SPRINT, указавших на использование нестандартной методики измерения офисного АД [11, 26]. Какие же выводы можно сделать из вышеизложенного? По-видимому, результаты исследования SPRINT не дают достаточных оснований для пересмотра целевых значений офисного АД 140/90 мм рт.ст. [47]. Одним из следствий этого, на наш взгляд, является также то, что полностью сохраняют свое значение так называемые фенотипы АД с их «классическими» определениями, основанными на стандартных нормативах офисного АД и СМАД (норма, стабильная АГ, гипертензия «белого халата», маскированная АГ). Напомним, что, согласно Европейским Рекомендациям по СМАД (6) выявление двух последних фенотипов является основным показанием к применению данного диагностического метода.

Безусловно, в протоколах научных исследований должна быть тщательно «прописана» методика измерения АД. На примере обсуждения исследования SPRINT мы видели, как изменилось восприятие полученных данных после того, как выяснилось, что вместо традиционного офисного измерения АД фактически выполнялось АОВР.

В то же время АОВР является весьма специфической разновидностью клинического АД. Для АОВР предложены специальные нормативы, отличные от таковых для традиционных измерений АД – 135/85 мм рт.ст. [44]. Вполне возможно, что эти пороговые уровни будут еще уточняться и, скорее всего, в сторону уменьшения.

В настоящее время существует несколько методов измерения АД (и их разновидностей [8]). Пороговые

значения для их результатов различны, и четкое представление об этом важно для практической деятельности современного врача.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The author claims that there is no potential conflict of interests requiring disclosure in this article.

References / Литература

1. Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens.* 2000;18:493-508.
2. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2005;23(4):697-701. doi: 10.1097/01.hjh.0000163132.84890.
3. Recommendations for Blood Pressure Measurements in Humans and Experimental Animals. Part I: Blood Pressure Measurement in Humans. A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. *Circulation.* 2005;111:697-716. doi: 10.1161/01.ATV.0000158419.98675.d7.
4. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2008 Aug;26(8):1505-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
5. Parati G., Stergiou G. S., Asmar R., et al. on behalf of ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010 Dec;24(12):779-85. doi: 10.1038/jhh.2010.54.
6. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring Ambulatory blood. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
7. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32:1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
8. Stergiou G.S., Parati G., Vlachopoulos C., et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016; 34:1665-177. doi: 10.1097/HJH.0000000000000969.
9. Redon J., Lurbe E. Ambulatory blood pressure monitoring is ready to replace clinic blood pressure in the diagnosis of hypertension: con side of the argument. *Hypertension.* 2014;64:1169-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03883.
10. Niiranen T.J., Asayama K., Thijs L., et al. International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-driven thresholds for home BPM: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension.* 2013;61:27-34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00100.
11. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.N., Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. *Hypertension.* 2016;67:808-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
12. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351:1755-62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
14. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
15. Odden M.C., McClure L.A., Sawaya B.P., et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Sub-cortical Strokes trial. *Hypertension.* 2016;67:63-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480.
16. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:613-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881.
17. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296-304. doi: 10.1097/HJH.0000000000000379.
18. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
19. Kolata G. Study testing blood pressure says go lower. *New York Times.* September 12; 2015.
20. Bernstein L. Federal researches urge older adults to aim for much lower blood pressure. *Washington Post.* September 12; 2015.
21. Drazen J.M., Morrissey S., Campion E.W., Jarcho J.A. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med.* 2015;373:2174-5. doi: 10.1056/NEJMe1513991.
22. Taylor A.A., Mancia G. The SPRINT Trial Pros and Cons. *American College of Cardiology* 02.12.2015; (Parts I - II). Available at: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-pros>. Checked by Jan 31, 2018.
23. Zanchetti A., Liu L., Mancia G. et al. ESH-CHL-SHOT trial investigators. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens.* 2016;34:393-396. doi: 10.1097/HJH.0000000000000853.
24. Schiffrin E.L., Calhoun D.A., Flack J.M. SPRINT proves that lower is better for nondiabetic high-risk patients, but at a price. *Am J Hypertens.* 2016;29:2-4. doi: 10.1093/ajh/hpv190.
25. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.M., Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension.* 2016;67:808-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
26. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G., Zanchetti A. SPRINT Blood Pressure Sprinting Back to Smirk's Basal Blood Pressure? *Hypertension.* 2017;69:15-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08216.
27. Smirk F.H. Casual and basal blood pressures IV. Their relationship to the supplemental pressure with a note on statistical implications. *Br Heart J.* 1944;6:176-82.
28. Daskalopoulou S.S., Rabi D.M., Zarnke K.B., Dasgupta K. et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology.* 2015;31(5):549-68. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.016.
29. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
30. The SPS3 Study Group. Effects of blood pressure targets in patients with recent lacunar strokes. *Lancet.* 2013;382:507-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
31. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351:1755-62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
32. Julius S., Nesebitt S.D., Egan B.M., et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97. doi: 10.1056/NEJMoa060838.
33. Verdecchia P., Dagenais G., Healey J. et al. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease Investigators. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *J Hypertens.* 2012;30:1004-14. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283522a51.
34. Myers M.G., Godwin M., Dawes M., Kiss A. et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension.* 2010;55:195-200. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879.
35. Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Medica Scand.* 1967;181(suppl. 482):2-101.
36. Mancia G., Bertinieri G., Grassi G., et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2:695-8. doi: 10.1016/S0140-6736(83)92244-4.
37. Filipovsky J., Seidlerova J., Kratochvil Z., et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *J Blood Pressure.* 2016;25(4):228-34. doi: 10.3109/08037051.2015.1134086.
38. Wohlfahrt P., Cifkova R., Movsisyan N., et al. Threshold for diagnosing hypertension by automated office blood pressure using random sample population data. *J Hypertens.* 2016;34:2180-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000001076.

39. Drawz P., Pajewski N., Bates J. et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure - results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension*. 2016;69(1):42-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08076.
40. Mancia G., Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to anti-hypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2004;22:435-45.
41. Zanchetti A. White coat hypertension: the history of the irresistible, resistible ascent of a misnomer. In: Mancia G., Grassi G., Parati G., Zanchetti A, eds. *White Coat Hypertension*. Heidelberg, Germany: Springer; 2015:137-147.
42. Mancia G., Sega R., Bravi C., De Vito G. et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995;13(12 pt 1):1377-90.
43. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive Treatment on white-coat hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1388-98. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04278.
44. Myers M., Kacsorowsky J., Paterson J.M., et al. Thresholds for Diagnosing Hypertension Based on Automated Office Ambulatory Blood Pressure Measurements and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2015;66:489-495. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05782.
45. George S., Stergiou G.S., Doumas M., et al. Important practice lessons from the SPRINT study beyond the blood pressure goal: All well-known and now confirmed. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;16:1933-40. doi: 10.1016/j.jash.2016.06.002.
46. Smirnova MI, Gorbunov VM, Volkov DA, et al. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal arterial pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 3. Main results of the study of 1630 patients. *Profilakticheskaja Medicina*. 2015;18(6):78-86 (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А., и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. *Профилактическая Медицина*. 2015;18(6):78-86].
47. Kjeldsen S.E., Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(2):79-80. doi: 10.1093/ehjcvp/pww002.

About the Author:

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторе:

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Эноксапарин в алгоритме ведения пациентов с острым коронарным синдромом

Ольга Витальевна Крикунова, Раиса Ивановна Стрюк*

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

Антикоагулянтная терапия широко применяется при всех формах острого коронарного синдрома (ОКС) для ингибирования образования тромбина и/или подавления его активности с целью снижения риска тромботических событий (как при первичном чрескожном коронарном вмешательстве, так и в отсутствие реваскуляризации). Из всего спектра антикоагулянтов, предлагаемых отечественной и зарубежной фарминдустрией, в лечении ОКС используется ограниченное число лекарственных средств этой группы, в частности, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин – эноксапарин.

Эноксапарин имеет профиль безопасности и клиническую эффективность, как минимум, сопоставимые с таковыми у НФГ, и, вместе с тем, обладает рядом очевидных преимуществ – более простой протокол введения и дозирования, отсутствие необходимости рутинного контроля параметров свертывающей системы крови. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST рутинное введение эноксапарина следует рассмотреть как альтернативу стандартной схеме лечения НФГ; при ОКС без подъема сегмента ST – применять в случае недоступности фондапаринукса.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, эноксапарин.

Для цитирования: Крикунова О.В., Стрюк Р.И. Эноксапарин в алгоритме ведения пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):131-136. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-131-136

Utilizing Enoxaparin in the Management of Acute Coronary Syndrome

Olga V. Krikunova, Raisa I. Stryuk*

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

Anticoagulant therapy is widely used in all forms of acute coronary syndrome (ACS) to inhibit the formation of thrombin and/or to inhibit its activity to reduce the risk of thrombotic events (both in primary percutaneous coronary intervention and in the absence of revascularization). Of the entire range of anticoagulants offered by the domestic and foreign pharmaceutical industry, a limited number of drugs of this group are used in the treatment of ACS, in particular, unfractionated heparin and low molecular weight heparin – enoxaparin.

Enoxaparin has a safety profile and clinical efficacy at least comparable to that of unfractionated heparin, and at the same time has a number of obvious advantages, such as a simpler protocol of administration and dosing, does not require routine monitoring of the parameters of the blood coagulation system. In patients with ACS with ST-segment elevation the routine administration of enoxaparin should be considered as an alternative to the standard regimen of unfractionated heparin therapy. In patients with ACS without ST-segment elevation enoxaparin should be used when fondaparinux is unavailable.

Keywords: acute coronary syndrome, anticoagulants, enoxaparin.

For citation: Krikunova O.V., Stryuk R.I. Utilizing Enoxaparin in the Management of Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):131-136. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-131-136

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): rstryuk@list.ru

Введение

Согласно мнению экспертов Российского кардиологического общества «острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию. ОКС включает в себя понятия ОИМ, инфаркт миокарда с подъемом сегмента

ST (ИМпST) и без подъема (ИМбпST) сегмента ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним электрокардиографическим (ЭКГ) признакам, и нестабильную стенокардию» [1].

Термин «ОКС» был введен в клиническую практику с развитием активных методов восстановления коронарного кровотока, когда выяснилось, что вопрос об их применении в большинстве случаев требуется решить до установления окончательного диагноза ИМ. Известно, что характер и срочность реперфузионной

Received / Поступила: 13.12.2017

Accepted / Принята в печать: 23.01.2018

терапии у пациентов с ОКС во многом определяется положением сегмента ST относительно изоэлектрической линии на ЭКГ: при смещении сегмента ST вверх (подъеме ST) методом выбора восстановления коронарного кровотока является срочная коронарная ангиопластика (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [ЧТКА], чрескожное коронарное вмешательство [ЧКВ]), при невозможности проведения которых в соответствующие сроки показана тромболитическая терапия. При отсутствии подъема сегмента ST тромболитическая терапия не эффективна, сроки проведения коронарной ангиопластики (в редких случаях – операции коронарного шунтирования) зависят от степени риска заболевания [1]. Таким образом, с практической точки зрения целесообразным стало при первом контакте врача с больным использовать термины ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST.

Антикоагулянты при остром коронарном синдроме

Обязательным элементом лечения ОКСпST и ОКСбпST являются прямые антикоагулянты – препараты быстрого действия, подавляющие активность свертывающей системы крови. Предназначением антикоагулянтной терапии является профилактика образования или ограничение распространения тромбов. Несмотря на то, что фарминдустрия предлагает большое количество антикоагулянтов (табл. 1), в лечении ОКС используется ограниченное число лекарственных средств этой группы, в частности, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин.

Широко распространенный НФГ имеет ряд недостатков: он плохо всасывается из подкожной клетчатки и имеет короткий период полувыведения, поэтому для поддержания стабильной концентрации препарата в крови необходимо проведение постоянной внутривенной инфузии. Кроме того, НФГ связывается с белками плазмы крови (включая белки острой фазы), эндотелиальными клетками и макрофагами, что делает ответ на введение выбранной дозы препарата трудно предсказуемым. В дополнение к этому антиромботическая активность различных партий препарата может существенно различаться, и при применении лечебных доз НФГ нельзя обойтись без лабораторного контроля активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Определение времени свертывания крови, привлекательное простотой методики, не информативно [2, 3].

Низкомолекулярные гепарины получают путем деполимеризации НФГ. В отличие от НФГ они активнее инактивируют Ха фактор свертывания крови, в большей степени угнетают высвобождение фактора фон Виллебранда и противодействуют его проагрегантной активности, полнее способствуют высвобождению ингибитора пути тканевого фактора, обладающего антикоагулянтными свойствами (рис. 1). НМГ хорошо всасываются при подкожном введении и имеют достаточно длительный период полувыведения, что позволяет вводить их подкожно 1-2 р/сут. Кроме того, они в меньшей степени связываются с белками крови и клетками, и, в отличие от НФГ, в меньшей степени инактивируются тромбоцитарным фактором 4, выделяющимся при агрегации тромбоцитов. Соответственно, антикоагулянтный эф-

Table 1. Anticoagulants

Таблица 1. Антикоагулянты

Прямые	Непрямые
Угнетают синтез тромбина, тормозят образование фибрина из фибриногена в крови	Угнетают процессы образования в печени факторов свертывания крови
1. Гепарин и его производные: <ul style="list-style-type: none"> • Гепарин • Антитромбин III • Дальтепарин НМГ • Эноксапарин НМГ • Надропарин НМГ • Парнапарин НМГ • Сулодексид • Бемипарин 	1. Антагонисты витамина К <ul style="list-style-type: none"> • Фениндион • Варфарин • Аценокумарол
2. Прямые ингибиторы тромбина <ul style="list-style-type: none"> • Бивалирудин • Дабигитрана этексилат 	
3. Селективные ингибиторы фактора Ха <ul style="list-style-type: none"> • Аписабан • Фондапаринукс • Ривароксабан 	

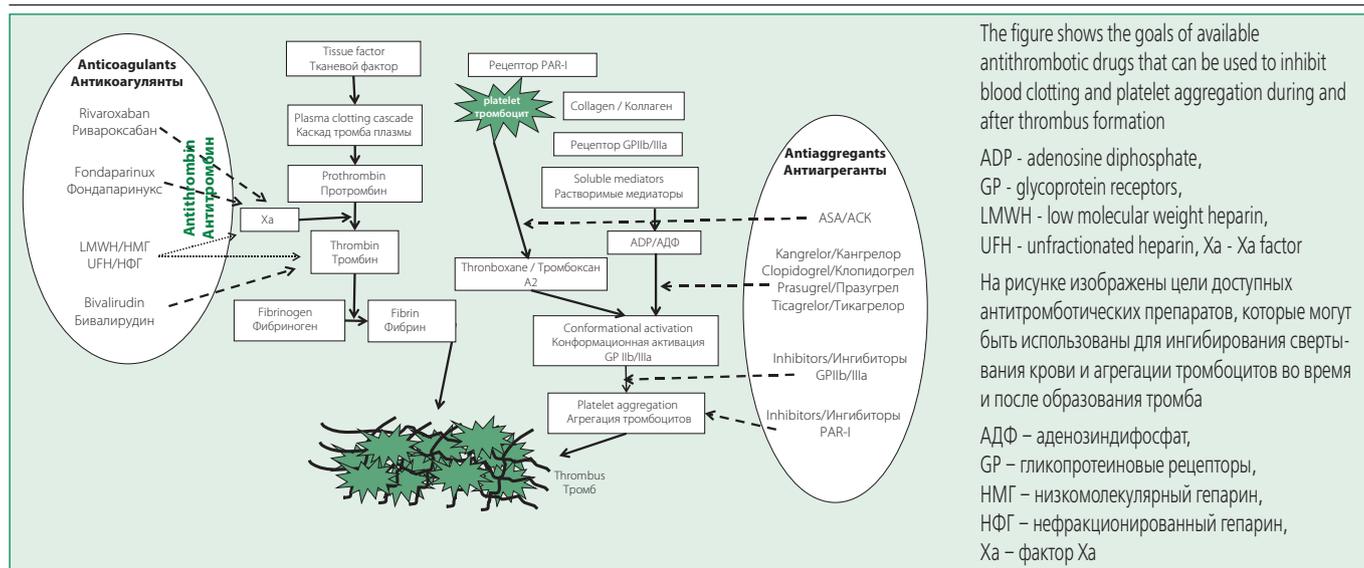


Figure 1. Antithrombotics in acute coronary syndrome (adapted from [5])

Рисунок 1. Антитромботические препараты при ОКС (адаптировано из [5])

эффект НМГ более предсказуем, и в настоящее время полагают, что в абсолютном большинстве случаев лабораторного контроля при их использовании не требуется, и дозу препаратов можно подобрать, ориентируясь на вес больного. Исключением является наличие почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) = 15-30 мл/мин/1,73 м²) и ожирения (масса тела >100 кг), при которых приходится регулировать дозу препаратов, ориентируясь на достигнутый уровень анти-Ха активности в крови [2]. Если этот показатель контролировать невозможно, при нарушенной функции почек целесообразно предпочесть НФГ, для которого есть простой и дешевый способ контроля [4].

В связи с различиями в методиках получения препаратов НМГ соотношение активности против фактора свертывания Ха к активности против фактора свертывания IIa (тромбина) у них не совпадает, поэтому существуют серьезные сомнения в наличии у НМГ класс-эффектов, и препараты НМГ предлагают рассматривать как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные вещества [6]. Соответственно, на практике следует ориентироваться на клинические исследования, выполненные по данному показанию с каждым отдельным препаратом НМГ. Кроме того, следует использовать дозы НМГ, эффективность и безопасность которых проверена в соответствующих клинических исследованиях, а механический пересчет доз различных НМГ только на основании их анти-Ха активности недопустим [7].

Низкомолекулярные гепарины при ОКСпСт

Согласно обновленным рекомендациям по ведению пациентов с ИМпСт Европейского общества кар-

диологов (ESC) антикоагулянтная терапия рекомендована всем пациентам с ОКСпСт в остром периоде (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Она может включать НФГ (рекомендован к использованию в общем порядке – I, C), эноксапарин (использование в общем порядке следует рассмотреть – IIa, A) или бивалирудин (использование в общем порядке следует рассмотреть – IIa, A). По данным исследования OASIS 6 использование фондапаринукса связано с потенциальным риском, и пациентам с первичным ЧКВ не рекомендуется (III, B) (рис. 2) [8].

Для применения НФГ при первичном ЧКВ не существует плацебо-контролируемых исследований, и рекомендация по его использованию при данном типе вмешательств основана на богатом предшествующем опыте ведения пациентов с ОКСпСт [8], вместе с тем доказательная база применения НМГ эноксапарина в подобных ситуациях довольно обширна. В рандомизированном открытом исследовании ATOLL эноксапарин (0,5 мг/кг внутривенное, и затем подкожное введение) сравнивался с НФГ при лечении 910 пациентов с ОИМпСт с помощью ЧКВ. Первичные конечные точки (все случаи смерти, осложнения ИМ, неудачи процедуры (ЧКВ) или большие кровотечения в течение 30 дней) случились у 126 (28%) больных, получавших эноксапарин, по сравнению с 155 (34%) пациентами в группе НФГ, межгрупповые различия по этому параметру оказались статистически недостоверными [относительный риск (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68-1,01; p=0,06]. Отмечалось значимое преимущество эноксапарина в отношении снижения частоты возникновения вторичных конечных точек: среди пациентов, которым вводился данный препарат, комбинированные вторичные точки регистрировались реже, чем в группе НФГ

Table 2. Doses of anticoagulants in patients with ST elevation acute coronary syndrome in primary percutaneous coronary intervention and in the absence of reperfusion therapy of ST elevation myocardial infarction (adapted from [8])
Таблица 2. Дозировки антикоагулянтных препаратов у пациентов с ОКСпСТ при первичном ЧКВ и в отсутствие реперфузионной терапии ИМпСТ (адаптировано из [8])

Парентеральная антикоагулянтная терапия при первичном ЧКВ	
НФГ	<ul style="list-style-type: none"> • 70-100 МЕ/кг внутривенно болюсно при отсутствии введения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa • 50-70 МЕ/кг внутривенно болюсно при использовании ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa
Эноксапарин	0,5 мг/кг внутривенно болюсно
Бивалирудин	0,75 мг/кг внутривенно болюсно с последующей внутривенно инфузией препарата в дозировке 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч после процедуры
Парентеральная антикоагулянтная терапия в отсутствие реперфузионной терапии	
НФГ	60 МЕ/кг мг внутривенно болюсно (максимально 4000 МЕ) с последующим внутривенно инфузией препарата в дозировке 12 МЕ/кг (максимально 1000 МЕ/ч) в течение 24-48 ч. Целевое АЧТВ 50–70 с или в 1,5-2 раза превышающее исходное. Мониторинг АЧТВ следует провести через 3, 6, 12 и 24 ч
Эноксапарин	<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов <75 лет: 30 мг внутривенно болюсно, затем подкожные инъекции препарата в дозировке 1 мг/кг [через 15 мин после болюсного введения с последующими инъекциями каждые 12 ч вплоть до реваскуляризации или выписки (максимально в течение 8 дней)]. При первых двух подкожных инъекциях дозировка эноксапарина не должна превышать 100 мг (на одну инъекцию). • У пациентов ≥75 лет: внутривенная болюсная инъекция не проводится, подкожные инъекции препарата в дозировке 0,75 мг/кг. При первых двух подкожных инъекциях дозировка эноксапарина не должна превышать 75 мг (на одну инъекцию). • У пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² вне зависимости от возраста подкожные инъекции выполняются каждые 24 ч
Фондапаринукс	2,5 мг внутривенно болюсно, затем подкожные инъекции препарата в дозировке 2,5 мг 1 р/сут вплоть до выписки (максимально в течение 8 дней)
НФГ – нефракционированный гепарин, АЧТВ – активированное частичное тробластиновое время, СКФ – скорость клубочковой фильтрации	

(смерть, осложнения ИМ или большие кровотечения: 46 (10%) против 69 (15%) пациентов, соответственно (p=0,03); смерть или осложнения ИМ: 35 (8%) против 57 (12%), соответственно (p=0,02); смерть, осложнения ИМ или экстренная реваскуляризация: 23 (5%) против 39 (8%), соответственно (p=0,04). Таким образом, применение эноксапарина в сравнении с НФГ значительно снижало количество ишемических событий без увеличения частоты кровотечений и неудач процедуры ЧКВ [9]. Анализ подгруппы пациентов старческого возраста (>75 лет) в рамках исследования ATOLL выявил достоверное сни-

жение частоты малых кровотечений при использовании эноксапарина в сравнении с терапией НФГ (5,9% против 22,8%, соответственно; p=0,01) без значимых различий в частоте первичной и вторичных конечных точек [10].

Согласно данным мета-анализа 23 исследований, связанных с вмешательствами на коронарных артериях (30966 пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ, 33% больным с ИМпСТ выполнено первичное ЧКВ), в общей популяции пациентов применение эноксапарина сопровождалось достоверным снижением смертности в сравнении с терапией НФГ (ОР 0,66;

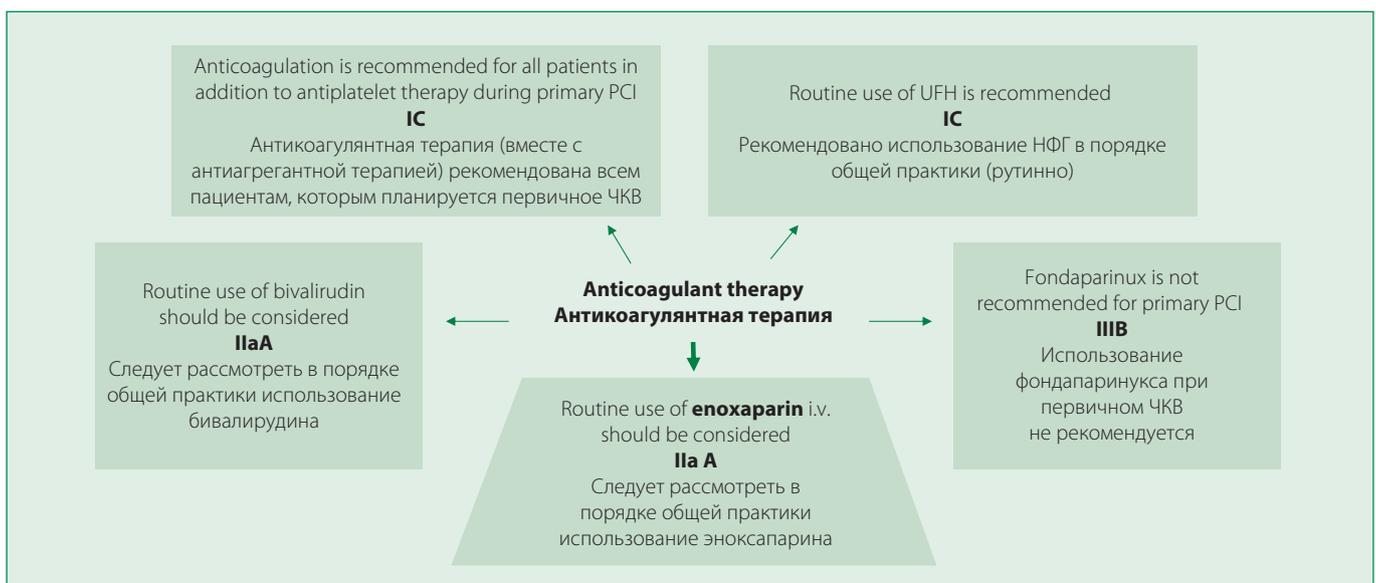


Figure 2. Anticoagulant therapy in patients with ST elevation myocardial infarction (adapted from [8])
Рисунок 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ИМпСТ (адаптировано из [8])

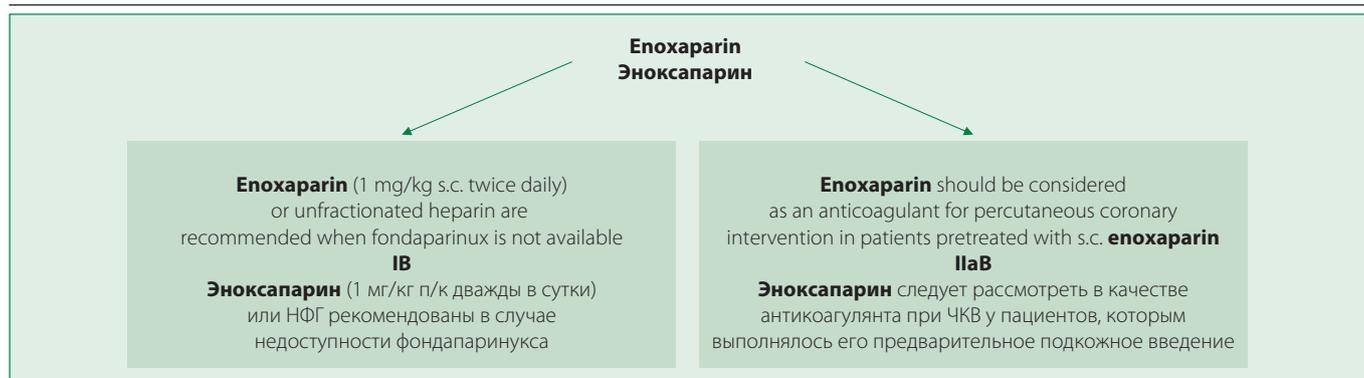


Figure 3. The place of enoxaparin in the ESC Guidelines on anticoagulant therapy for non-ST elevation with acute coronary syndrome (adapted from [5])

Рисунок 3. Место эноксапарина в Рекомендациях ESC по антикоагулянтной терапии при ОКСбпСТ (адаптировано из [5])

95% ДИ 0,57-0,76; $p < 0,001$), снижением частоты комPOSITE конечной точки (смерть или ИМ) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,81; $p < 0,001$), уменьшением частоты осложнений ИМ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,6-0,85; $p < 0,001$) и больших кровотечений (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95; $p = 0,009$). В подгруппе пациентов с ИМпСТ и первичным ЧКВ при использовании эноксапарина отмечалось статистически достоверное снижение смертности (ОР в сравнении с подгруппой с ИМпСТ и первичным ЧКВ и терапией НФГ 0,52; 95% ДИ 0,42-0,64; $p < 0,001$) и частоты больших кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56-0,93; $p = 0,01$) [11].

Таким образом, лечение эноксапарином, по меньшей мере, не уступает стандартному подходу с применением НФГ и характеризуется сопоставимой безопасностью, рекомендация ESC о рассмотрении использования эноксапарина у пациентов с ОКСпСТ имеет наивысший уровень доказательности – А (рис. 2). Режим введения и алгоритм дозирования этого препарата отличаются простотой (табл. 2).

Низкомолекулярные гепарины при ОКСбпСТ

Существуют доказательства, что антикоагулянтная терапия эффективна в снижении частоты ишемических осложнений при ОКСбпСТ, и что сочетание антикоагулянтов с антиагрегантами является более эффективным методом, чем каждый из этих видов лечения в отдельности [12]. Европейское общество кардиологов рекомендует проводить парентеральное введение антикоагулянтов пациентам с ОКСбпСТ при постановке диагноза (класс рекомендаций I, уровень доказательности B), и наиболее предпочтительным препаратом, назначаемым с данной целью, является фондапаринукс (2,5 мг/сут, подкожно) (I, B). Эноксапарин (1 мг/кг подкожно 2 р/сут) или НФГ рекомендованы в случае недоступности фондапаринукса (I, B). При этом не рекомендован переход между НФГ и НМГ

(III, B). Применение эноксапарина также должно быть рассмотрено при ЧКВ у пациентов, которым осуществлялось предварительное подкожное введение этого препарата (IIa, B) (рис. 3) [5].

Как отмечалось выше, НМГ имеют более предсказуемый дозозависимый эффект, чем НФГ, реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Самым используемым препаратом этого класса при ОКСбпСТ является эноксапарин, который назначается в дозе 1 мг/кг подкожно 2 р/д или 1 мг/кг 1 р/д при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (НМГ не следует назначать пациентам с СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²).

Пациентам с ОКСбпСТ, получившим в качестве предварительного лечения эноксапарин, в том случае, если его последняя подкожная инъекция проводилась менее чем за 8 ч до ЧКВ, никаких дополнительных введений этого препарата во время ЧКВ не требуется. Если же последняя подкожная инъекция эноксапарина имела место ≥ 8 ч до ЧКВ, то пациенту необходимо дополнительное внутривенное болюсное введение данного антикоагулянта в дозировке 0,3 мг/кг [13,14]. По данным исследования SYNERGY у пациентов, получивших дополнительную внутривенную инъекцию эноксапарина за 8-12 ч до ЧКВ, отмечена тенденция к улучшению клинических исходов в сравнении с пациентами, которым проводилось только подкожное введение препарата (смертность и частота ИМ в течение 30 дней после ЧКВ 12,3% против 14,4%, соответственно; $p = 0,25$), частота больших кровотечений 3,0% против 4,7%; $p = 0,08$) [15].

Мета-анализ 12 исследований (49088 пациентов) по сравнению эноксапарина с НФГ при ОКС продемонстрировал более значимое снижение комбинированной конечной точки (смерти или ИМ в течение 30 дней) при использовании эноксапарина [10% против 11%, соответственно; отношение шансов (ОШ) 0,9; 95% ДИ 0,81-0,996; $p = 0,043$], и отсутствие статистически достоверных различий в частоте больших

кровотечений в течение 7 дней (6,3% против 5,4%, соответственно; ОШ 1,13; 95% ДИ 0,84; 1,54) [16]. Мета-анализ, проведенный исследовательской группой под руководством J. Silvain, и упомянутый в предыдущем разделе (23 исследования и 30966 пациентов), показал благоприятный профиль безопасности и эффективности эноксапарина по сравнению с НФГ во время ЧКВ с достоверным снижением смертности, вероятности смерти или ИМ, частоты осложнений ИМ и крупных кровотечений и среди пациентов с ОКСбпСТ [11].

References / Литература

1. Recommendations of the Society of Specialists in Urgent Cardiology Diagnosis and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Part 1. *Kardiologija*. 2017;17(8):80-100. (In Russ.) [Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Часть 1. Кардиология. 2017;57(8):80-100]. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10023.
2. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018. doi: 10.1161/01.CIR.103.24.2994.
3. Antman E., Handin R. Low-Molecular-Weight Heparins. An Intriguing New Twist With Profound Implications. *Circulation*. 1998;98:287-9. doi: 10.1161/01.CIR.98.4.287
4. Cannon C. Critical Pathway for Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. February 2002. *Crit Pathw Cardiol*. 2002;1:12-21. doi: 10.1097/HPC.0b013e3181642955.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Cornelli J.F. Human Pharmacokinetics of Low Molecular Weight Heparins. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(suppl. 3):57-61.
7. Yavelov IS The use of low molecular weight heparins in cardiology. *Pharmatec*. 2002; 7/8: 60-73. (In Russ.) [Явелов И.С. Применение низкомолекулярных гепаринов в кардиологии. Фарматека. 2002;7/8:60-73].
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

About the Authors:

Olga V. Krikunova – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Functional Diagnostics, General Medicine Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Raisa I. Stryuk – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Dental Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Закключение

Таким образом, эноксапарин занимает важную нишу в лечении пациентов с ОКСбпСТ.

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.

9. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J. et al., for the ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378:693-703. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60876-3
10. Liu Z, Silvain J, Kerneis M, et al. Intravenous Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Elderly Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis of the Randomized ATOLL Trial. *Angiology*. 2017;68(1):29-39. doi: 10.1177/0003319716629541.
11. Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. doi: 10.1136/bmj.e553.
12. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K., et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-42. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02324-2.
13. Collet J.P., Montalescot G., Lison L., et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 2001;103:658-63. doi: 10.1161/01.CIR.103.5.658.
14. Martin J.L., Fry E.T., Sanderink G.J., et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:163-70. doi: 10.1002/ccd.10726.
15. Cohen M., Levine G.N., Pieper K.S., et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(6):928-35. doi: 10.1002/ccd.22340.
16. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:2077-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehm224.

Сведения об авторах:

Крикунова Ольга Витальевна – к.м.н., ассистент, кафедра клинической функциональной диагностики, лечебный факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Сtryk Раиса Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, стоматологический факультет, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов

Дмитрий Алексеевич Сычев^{1*}, Галина Израилевна Лифшиц²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
Россия, 630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Для цитирования: Сычев Д.А., Лифшиц Г.И. Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):137-139. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-137-139

Pharmacogenetic Studies in Cardiology: the Problem of "Depth" of the Issue Study and the Correctness of Using "Genetic" Terms

Dmitry A. Sychev^{1*}, Galina I. Lifshits²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Academica Lavrentieva prospect 8, Novosibirsk, 630090 Russia

For citation: Sychev D.A., Lifshits G.I. Pharmacogenetic Studies in Cardiology: the Problem of "Depth" of the Issue Study and the Correctness of Using "Genetic" Terms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):137-139. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-137-139

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dmitry.alex.sychev@gmail.com

В 5 номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2016 г. была опубликована статья Скирденко Ю.П. и соавт. «Приверженность к лечению как новый фактор выбора пероральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных с фибрилляцией предсердий». Оригинальное исследование посвящено безусловно актуальной и интересной теме – оценке ассоциации генетических факторов в виде полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* с особенностями комплаенса пациентов, получающих варфарин. Однако в процессе ознакомления со статьей нами отмечены следующие моменты, на которые хотелось бы обратить внимание читателей:

1. В названии статьи фигурирует словосочетание «гены системы гемостаза» и можно подумать, что речь пойдет о генах, кодирующих факторы свертывания крови [например, V или II факторы свертывания, компоненты фолатного цикла (метилентетрагидрофолат-редуктазу, MTHFR), плазменные ингибиторы и другие продукты, участвующие непосредственно в гемостазе], которые традиционно изучаются в исследованиях, связанных с генетикой гемостаза. Однако авторы изучают полиморфизмы генов *CYP2C9* и *VKORC1*, кото-

рые к системе гемостаза имеют косвенное отношение. Ген *CYP2C9* кодирует один из изоферментов цитохрома P-450, принимающего участие в I фазы биотрансформации ксенобиотиков, включая лекарственные средства (кумариновые антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, пероральные гипогликемические средства – производные сульфаниламочевина, лозартан и т.д.), преимущественно, в печени [1]. Ген *VKORC1* кодирует фермент цикла витамина K- субъединицу 1 витамин K эпоксидредуктазы, участвующего в восстановлении витамин K эпоксида, что необходимо для синтеза факторов свертывания крови протромбинового комплекса [2], который является молекулой-мишенью для антагонистов витамина K (включая варфарин). Однако и этот ген сложно назвать «геном системы гемостаза».

2. Также, исходя из названия, мы ожидали, что в исследовании будет изучено влияние генетического фактора на параметры комплаентности пациентов, принимающих варфарин. Однако в результатах представлены лишь частоты генотипов по аллельным вариантам генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Авторы не сопоставили у пациентов с различными генотипами по

Received / Поступила: 13.09.2017

Accepted / Принята в печать: 11.10.2017

CYP2C9 и VKORC1 величину поддерживающей дозы варфарина, период в терапевтическом диапазоне (target therapeutic range, TTR), частоту «выхода» за терапевтический диапазон и т.д., ссылаясь на другие исследования. Но, самое главное, авторы не представили то, что было заявлено в названии, и что хотелось бы увидеть – влияние полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на параметры комплаентности – частоту пропуска дозы препарата, регулярность контроля международного нормализованного отношения (МНО), частоту изменения дозировки и смены варфарина на новые оральные антикоагулянты и т.д.

3. Удивление вызвало утверждение о малочисленности отечественных исследований по частотам аллелей и генотипов по изучаемым генам CYP2C9 и VKORC1 – авторы ссылаются всего на два отечественных исследования. Однако отечественных исследований, в которых изучались не только частоты аллелей и генотипов по CYP2C9 и VKORC1 у здоровых добровольцев и пациентов, принимающих варфарин (в т.ч. представителей различных этнических групп, проживающих в различных регионах России) с оценкой ассоциаций данных полиморфизмов с особенностями дозирования варфарина, его антикоагулянтным действием, кровотечениями достаточно много [3–8]. Кстати, подобные фармакогенетические работы в России проведены не только по варфарину, но и по другим антагонистам витамина К (аценокумаролу и фенилину) [9, 10]. Кроме того, в ряде отечественных исследований оценивалась эффективность персонализации дозирования варфарина на основе фармакогенетического тестирования (в частности, в самом крупном подобном исследовании ВАРФАГЕН) [11, 12], включая фармакоэкономический анализ [13]. Проведен и опубликован мета-анализ подобных отечественных проспективных исследований по фарма-

когенетике варфарина [14]. Всего по результатам пересчитанных исследований защищено порядка двух десятков кандидатских и нескольких докторских диссертаций. А если обратиться к базе Электронной медицинской библиотеке eLibrary (Российский индекс научного цитирования), то по ключевому слову «CYP2C9 варфарин» найдется 315 работ, «VKORC1» варфарин – 14 исследований. Однако можно возразить, и сказать, что эти работы малоизвестные т.к. опубликованы в отечественных журналах, не индексируемых в международных научных базах, но и это не так: в базе PubMed по ключевым словам «CYP2C9 Russia» найдено 24 публикации, «VKORC1 Russia» – 13 публикаций в зарубежных и отечественных журналах, индексируемых в международных научных базах (Scopus, WoS, PubMed).

4. Обращает на себя внимание неединообразие, путаница и некорректность использования «генетической» терминологии, обозначающей явление генетического полиморфизма – «мутации генов», «полиморфные аллели», «Т-аллель в локусе 1173 гена VKORC1», «полиморфные аллели C+1173T, G+3673A», «полиморфизм CYP2C9 и VKORC1», «аллели CYP2C9 и VKORC1».

Таким образом, проанализировав данную публикацию, хочется обратить внимание авторов на необходимость более глубокого анализа состояния вопроса на основе не только иностранных публикаций, но и отечественных исследований, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах.

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. Pirmohamed M., Park B.K. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology*. 2003;192(1):23–32. doi: 10.1016/S0300-483X(03)00247-6.
2. Li T., Chang CY., Jin DY, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004; 427(6974):541–4. doi: 10.1038/nature02254.
3. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., et al. CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2004;(6):47–50. (In Russ.) [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский Кардиологический Журнал*. 2004;50(6):47–50]. doi: 10.15829/1560-4071-2004-6-47-50.
4. Sychev D.A., Mikhееva Iu.A., Kropacheva E.S., et al. The influence of CYP2C9 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with constant atrial fibrillation. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(1):57–60. (In Russ.) [Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Клиническая Медицина*. 2007;85(1):57–60].
5. Zotova I.V., Nikitin A.G., Fattahova E.N., et al. Influence of polymorphism of the CYP2C9 and VKORC1 genes on the safety of warfarin therapy. *Klinicheskaja Praktika*. 2013;4(16):3–10. (In Russ.) [Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н., и др. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на безопасность терапии варфарином. *Клиническая Практика*. 2013;4(16):3–10].
6. Goncharova I.A., Gorbunova E.V., Golubenko M.V. et al. Polymorphism of genes VKORC1 and CYP2C9 in patients with prosthetic heart valves of the Kuzbass. *Medicinskaja Genetika*. 2013; 12 (138): 42–7. (In Russ.) [Гончарова И.А., Горбунова Е.В., Голубенко М.В. и др. Полиморфизм генов VKORC1 и CYP2C9 у больных с протезированными клапанами сердца Кузбасса. *Медицинская Генетика*. 2013;12(138):42–7].
7. Vasilyev F.F., Danilova D.A., Kaimonov V.S., et al. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. *Res Pharm Sci*. 2016;11(3):259–64.
8. Belozertseva L.A., Kokh N.V., Lifshits G.I., et al. Genetic causes of interindividual variability of warfarin dose among residents of the western Siberian region of Russia. *Spravochnik Zavedujushhego KDL*. 2012;(3):3–7. (In Russ.) [Белозерцева Л.А., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., и др. Генетические причины межиндивидуальной вариабельности дозы варфарина среди жителей западно-сибирского региона России. *Справочник Заведующего КДЛ*. 2012;(3):3–7].
9. Sychev D.V., Ignatyev I.V., Emelyanov N.V., et al. CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism is inessential for bleeding development under conditions of oral application of anticoagulant acenocoumarol in Russian patients at high risk of thromboembolic complications. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(6):869–71. (In Russ.) [Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Емельянов Н.В., и др. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на развитие кровотечений при применении орального антикоагулянта аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины*. 2012;153(6):869–71].

10. Tretyakov A.Yu., Vydrina N.D., Sychev D.A., et al. Influence of polymorphisms of the *CYP2C9* and *VCORC1* genes on the anticoagulant effect and the maintenance dose of fenindione in patients with atrial fibrillation (the results of a pilot study). *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. 2012;2(21):6-9. (In Russ.) [Третьяков А.Ю., Выдрина Н.Д., Сычев Д.А., и др. Влияние полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VCORC1* на антикоагулянтный эффект и поддерживающую дозу фениндиона у пациентов с фибрилляцией предсердий (результаты пилотного исследования). *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2012;2(21):6-9].
11. Kropacheva E.S., Borovkov N.N., Vavilova T.V., et al. Rapid rates of saturation with warfarin - a predictor of the development of excessive hypocoagulation. modernization of the algorithm for choosing a dose of warfarin. *Aterothromboz*. 2015;(1):74-86. (In Russ.) [Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., и др. Быстрые темпы насыщения варфарином - предиктор развития чрезмерной гипоккоагуляции. модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015;(1):74-86].
12. Sychev D.A., Antonov I.M., Ignatyev I.V., et al. Anticoagulant effect and safety of warfarin application at its dosing, based on the results of pharmacogenetic testing: the results of the first Russian prospective pilot study. *Kardiologija*. 2010;50(5):42-6. (In Russ.) [Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В., и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного пилотного исследования. *Кардиология*. 2010;50(5):42-6].
13. Gerasimova K.V., Avksenteva M.V., Sychev D.A., et al. Clinical and economic analysis of pharmacogenetic testing application for personalization of dosing of indirect anticoagulant warfarin in clinical practice. *Medicinskaja Genetika*. 2013;1(1): 36-9. (In Russ.) [Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А., и др. Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике. *Медицинская Генетика*. 2013;1(1):36-9].
14. Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Rusin I.V. Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: the first meta-analysis of Russian prospective studies. *Ter Arkh*. 2014;86(4):64-71. (In Russ.) [Сычев Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипоккоагуляции при применении варфарина: первый мета-анализ отечественных проспективных исследований. *Терапевтический Архив*. 2014;86(4):64-71].

About the Authors:

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Galina I. Lifshits – MD, PhD, Head of Laboratory of Personalized Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Лифшиц Галина Израилевна – д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, ИХБФМ СО РАН



Академику Юрию Никитичу Беленкову 70 лет

В феврале 2018 г. один из ведущих кардиологов, ученый с мировым именем – академик РАН Юрий Никитич Беленков отметил 70-летний юбилей. Празднование юбилея выдающегося клинициста, организатора здравоохранения, прекрасного учителя, Ю.Н. Беленкова совпало с 45-летием его профессиональной деятельности.

Ю.Н. Беленков родился 9 февраля 1948 г. в городе Ленинграде. Его отец, Никита Юрьевич Беленков – известный советский ученый-нейрофизиолог, член-корреспондент АМН СССР, работы которого широко известны не только в нашей стране, но и за рубежом. Он внес существенный вклад в изучение деятельности головного мозга. В 1995 г. в Нижегородской государственной медицинской академии была учреждена стипендия имени Н.Ю. Беленкова.

Ю.Н. Беленков воспитывался в медицинской среде с детских лет, и, постоянно встречаясь со многими выдающимися учеными-медиками, друзьями отца, после окончания школы решил пойти по его стопам. Свой путь в медицине Ю.Н. Беленков начал в 1972 г., с отличием окончив лечебный факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. Свои исследования в области природы заболеваний сердца он начал уже в институте, и его первые научные работы в области кардиологии, выполненные под руководством профессора А.П. Матусовой, были опубликованы еще в студенческие годы.

Затем на долгие годы он связал свою клиническую и научную жизнь с Институтом кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР. В 1972 г. Ю.Н. Беленков был

принят в клиническую ординатуру Института кардиологии, где первым его руководителем и учителем стал член-корреспондент АМН СССР, профессор Н.М. Мухарлямов, с «благословения» которого Ю.Н. Беленков начал заниматься изучением патогенеза, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности, и теперь в этой области кардиологии он является ведущим авторитетом в нашей стране и за рубежом. После окончания клинической ординатуры Ю.Н. Беленков был принят на работу в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, где прошел все ступени научной карьеры – от младшего научного сотрудника до директора института. Там Ю.Н. Беленков начал внедрение в клиническую практику абсолютно нового и малоизвестного тогда инструментального метода диагностики – эхокардиографии, без которой сегодня невозможно представить работу современного кардиолога. Уже в январе 1974 г. в журнале «Кардиология» была опубликована первая в СССР статья по клиническому применению эхокардиографии.

В 1975 г. Ю.Н. Беленков защитил кандидатскую диссертацию на тему «Выявление ранних признаков сердечной недостаточности и некоторых механизмов ее компенсации при ишемической болезни сердца», и основным методом исследования в работе явилась эхокардиография. В то же время Ю.Н. Беленков занимается изучением других функциональных методов

Received / Поступила: 22.02.2018

Accepted / Принята в печать: 22.02.2018

диагностики сердечной недостаточности, детально исследует особенности патогенеза и внутрисердечной гемодинамики, участвует в разработке ультразвуковых аппаратов, с большим энтузиазмом совместно с коллегами в НИИ кардиологии занимается космической кардиологией. Он принимал активное участие в медицинском обследовании отряда космонавтов и создании первой отечественной ультразвуковой диагностической техники, в том числе, и для оснащения космической орбитальной станции «Салют». В 1978 г. совместно с коллегами он был удостоен премии Ленинского комсомола «За разработку и внедрение ультразвуковых методов исследования сердца».

В 1980 г. за разработку и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики начальных стадий сердечной недостаточности, механизмов их развития, профилактики и лечения Ю.Н. Беленков с коллективом авторов удостоен Государственной премии СССР. В 1981 г. в соавторстве с Н.М. Мухарлямовым вышла его первая книга по ультразвуковой диагностике в кардиологии.

В 1982 г. Ю.Н. Беленков успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения различной этиологии», обе диссертационные работы Ю.Н. Беленкова посвящены различным аспектам хронической сердечной недостаточности.

В 80-е годы началось долголетнее сотрудничество с выдающимся отечественным ученым-кардиологом академиком Е.И. Чазовым. В 1982 г. на базе НИИ кардиологии был создан Всесоюзный кардиологический научный центр (ВКНЦ) АМН СССР. Генеральным директором Центра стал академик Е.И. Чазов, который предложил Ю.Н. Беленкову создать и возглавить лабораторию по абсолютно новому в те годы направлению в исследовании сердца – магнитно-резонансной томографии. В 1984 г. увидела свет первая в СССР статья по МР-томографии сердца в клинике и эксперименте, что ознаменовало начало развития перспективного научного направления в кардиологии.

Многолетняя плодотворная деятельность по развитию методов ультразвуковой диагностики в кардиологии получила заслуженное признание: в 1989 г. за разработку методов эхокардиографической диагностики и контроля состояния сердечно-сосудистой системы, а также их внедрение в практику здравоохранения Ю.Н. Беленков удостоивается второй Государственной премии СССР.

С 1991 г. Ю.Н. Беленков – директор института кардиологии им. А.Л. Мясникова, входящего в Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий МЗ и СР РФ. В 1993 г. он избран член-корреспондентом РАМН, в 1999 г. – ака-

демиком РАМН, а в 2000 г. – членом-корреспондентом РАН.

Под руководством Ю.Н. Беленкова ведется большая творческая работа по изучению современных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, основанных на медицине доказательств, продолжают клинические исследования диастолической функции миокарда левого желудочка, жизнеспособности миокарда, кардиомиопатий, легочной гипертензии, качества жизни и прогноза больных с сердечной недостаточностью. За цикл работ, посвященных этой тематике, в 2004 г. Ю.Н. Беленков удостоен премии Правительства Российской Федерации.

С 2006 по 2008 гг. Ю.Н. Беленков руководил Российским агентством по здравоохранению, в том же 2008 г. он назначается проректором МГУ им. М.В. Ломоносова, где возглавил и ввел в эксплуатацию Медицинский научно-образовательный центр и первую университетскую клинику в нашей стране.

За 30 лет работы в Институте кардиологии Ю.Н. Беленков создал отечественную школу специалистов по сердечной недостаточности. Многие его ученики стали руководителями научных и клинических учреждений в нашей стране, в ближнем и дальнем зарубежье.

Глубоко зная проблему сердечной недостаточности, Ю.Н. Беленков понимает, что нельзя изучать ее только с позиции кардиолога, необходимо расширять эти исследования с широкой терапевтической точки зрения. В 2006 г. он откликается на предложение руководства Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова возглавить кафедру и клинику госпитальной терапии им. А.А. Остроумова – одну из старейших и самых известных терапевтических кафедр России. Кафедра госпитальной терапии была создана в 1846 г. при медицинском факультете Императорского Московского университета, в 2016 г. отпраздновал свой 170-летний юбилей. Руководство этой клиникой и кафедрой, известной широкой терапевтической многопрофильностью, позволяет Ю.Н. Беленкову полно использовать свой клинический и научный потенциал. Под его руководством теперь проводятся исследования не только в области кардиологии, но и в наиболее востребованных направлениях медицины – пульмонологии, гастроэнтерологии, гематологии, хотя, безусловно, ведущие его интересы связаны с проблемами кардиологии. В настоящее время он увлечен вопросами клеточных технологий, проблемой неонатогенеза, а также разработкой широкого круга терапевтических проблем, связанных с метаболическим синдромом. Такой широкий подход к изучению медицинских задач имеет не только клиническое и научное значение, но позволяет на высоком научном и методическом уровне подготавливать студентов на конечном, завершающем этапе обучения – на 5 и 6 курсах.

Кроме научной работы, в течение многих лет Ю.Н. Беленков ведет большую общественную деятельность. В 1989 г. его избирают народным депутатом СССР от Академии медицинских наук, он становится заместителем председателя Комитета Верховного Совета СССР по охране здоровья и выступает как один из авторов законодательства по обязательному медицинскому страхованию. Он является членом многих комитетов и комиссий Министерства здравоохранения и социального развития, Министерства промышленности, науки и технологии, РАН, РАМН и других организаций, входит в состав президиума Российского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов СНГ.

За заслуги в научной и клинической деятельности Ю.Н. Беленков награжден орденом Дружбы народов (1988) и орденом Почета (1998), медалью «В память 850-летия Москвы», имеет награды других государств. В 2008 г. за большой вклад в развитие здравоохранения, многолетнюю плодотворную научную деятельность Ю.Н. Беленков указом Президента РФ награжден орденом за заслуги перед Отечеством 3-й степени.

Сегодня Ю.Н. Беленков является основателем отечественной школы специалистов по сердечной недостаточности, президентом специализированного Общества специалистов по сердечной недостаточности

(ОСЧН), вице-президентом Российского кардиологического общества (РКО), членом различных международных кардиологических сообществ, лауреатом отечественных Государственных премий, обладателем знаков отличия международных ассоциаций. С 2015 года Ю.Н. Беленков включен в рабочую группу Европейского общества кардиологов (ЕОК) по кардионкологии, одного из наиболее актуальных направлений современной медицины. Под его руководством выполнено и защищено 25 докторских и 40 кандидатских диссертаций. Все научные исследования, проводимые под руководством Ю.Н. Беленкова, строго следуют принципам доказательной медицины, что объясняет высокую и успешную публикационную активность (более 600 печатных работ, 21 монография) в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях. В течение ряда лет он является главным редактором журналов «Кардиология», «Сердце», «Сердечная недостаточность».

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет дорогого Юрия Никитича с юбилеем и желает ему доброго здоровья, семейного благополучия и дальнейших успехов в работе на благо России.

Поздравляем профессора Анатолия Васильевича Говорина

29 декабря исполнилось 65 лет со дня рождения ректора Читинской государственной медицинской академии, заведующего кафедрой факультетской терапии, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Говорина Анатолия Васильевича.

Анатолий Васильевич родился в селе Нерчинский Завод Читинской области. В 1970 г. поступил на лечебный факультет Читинского государственного медицинского института, после окончания которого в 1976 г. прошел обучение в интернатуре по терапии. С 1977 г. работал врачом-ординатором в кардиологическом отделении Городской клинической больницы №1, а с сентября 1979 г. стал ассистентом кафедры госпитальной терапии Читинского медицинского института. В 1984 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-диагностическое значение экскреции с мочой гликозаминогликанов и фукозосодержащих гликопротеинов при инфаркте миокарда» в ММИ им. И.М. Сеченова. С апреля 1989 г. Анатолий Васильевич стал заведующим кафедрой факультетской терапии, которую возглавляет по настоящее время. В 1992 г. в ММИ им. И.М. Сеченова успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений», и в этом же году получил звание профессора.

В июне 1999 г. профессор Говорин А.В. был избран на должность ректора Читинской государственной ме-



дицинской академии, где продолжает работать в настоящее время. Профессор А.В. Говорин – известный ученый, одним из первых в нашей стране начал изучать проблему психосоматических взаимоотношений в кардиологии. В своих исследованиях он выявил распространенность и характер психопатологических нарушений у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, установил негативное влияние тревожно-депрессивных расстройств на клиническое течение заболеваний и разработал патогенетическое обоснование лечения этой категории пациентов. В своих научных исследованиях он уделял много внимания прогнозированию развития внезапной смерти при нестабильной стенокардии и остром алкогольном поражении сердца, выявлению и профилактике сердечной недостаточности при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, он получил и значительные результаты при изучении механизмов поражения внутренних органов при гриппе H1N1, их ранней диагностике и особенностям лечения. За годы научных исследований профессор А.В. Говорин опубликовал более 550 печатных работ, в том числе, 12 монографий, он имеет 12 патентов на изобретения.

Профессор А.В. Говорин создал научную школу кардиологов в Забайкалье, и на протяжении ряда лет является бессменным председателем Забайкальского

Received / Поступила: 20.02.2018
Accepted / Принята в печать: 20.02.2018

регионального отделения Российского кардиологического общества (РКО), входит в правление РКО. Под руководством А.В. Говорина защищены 12 докторских и 27 кандидатских диссертаций. Он является автором более 20 учебных и учебно-методических пособий по внутренним болезням, главным редактором научно-практического журнала «Забайкальский медицинский вестник», входит в редакционный совет ряда всероссийских изданий: «Дальневосточный медицинский журнал», «Российский кардиологический журнал», «Кардиология и ревматология», «Неотложная кардиология», «Вестник СО РАМН» (Иркутск). Анатолий Васильевич – высококвалифицированный врач-кардиолог и терапевт, более 40 лет он выполняет лечебную и консультативную работу на базе Первой городской клинической больницы – преданность профессии врача и его профессионализм вызывают глубокое уважение у коллег и пациентов.

За время работы в должности ректора Анатолий Васильевич сделал многое для улучшения материально-технической базы медицинской академии. По его инициативе в 2002 г. в Чите была открыта новая клиника, где эффективно работает центр микрохирургии глаза и отделение челюстно-лицевой хирургии, в которых медицинская помощь больным оказывается на

самом высоком уровне. Создано и современное поликлиническое отделение, где ведут прием доктора наук и профессора медицинской академии. На базе академии создан современный научно-исследовательский центр – НИИ молекулярной медицины, где проводятся научные исследования мирового уровня.

В 2007 г. по инициативе Говорина А.В. было принято решение о строительстве на территории академии православного храма в честь святителя Луки (Войно-Ясенецкого), известного хирурга, ученого и священника; 11 июня 2014 г. храм был освящен и начал работу. Анатолий Васильевич – почетный гражданин Читы, награжденный медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За заслуги перед Читинской областью», орденом Серафима Саровского.

Коллеги, ученики Анатолия Васильевича от всего сердца поздравляют его с 65-летием и желают крепкого здоровья и новых достижений в науке и развитии высшей медицинской школы и здравоохранения Забайкалья.

*Коллектив кафедры факультетской терапии
Читинской медицинской академии*

Отчет редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» о работе в 2017 году

В 2017 г. в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» было опубликовано 112 статей (в публикации 16 статей редакцией было отказано). Опубликовано 42 статьи с данными оригинальных исследований, 6 статей были посвящены профилактической кардиологии и общественному здоровью, 8 – смежным проблемам кардиологии, в 8 статьях авторы поделились с читателями своим клиническим опытом, страницы общества доказательной медицины представили 6 статей, рубрика «инновационная кардиология» – 8 работ, также были опубликованы 3 статьи с результатами экспериментальных исследований, 20 работ, отражавших точку зрения на отдельные проблемы кардиологии, и 11 статей, посвященных актуальным вопросам клинической фармакологии. В 2017 г. опубликованы 7 статей, посвященных нашим знаменитым юбилярам – Д.М. Аронову, С.А. Бойцову, П.Я. Довгалеvскому, А.И. Мартынову, С.Ю. Марцевичу, В.С. Моисееву, Р.Г. Оганову, информационные статьи, в том числе, о важных научных мероприятиях.

Как и в предыдущие годы, «география» авторов журнала в 2017 г. охватывала самые разные города Российской Федерации (Волгоград, Иркутск, Казань, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Москва, Омск, Пенза, Пермь, Петрозаводск, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Тверь, Томск, Тула, Уфа, Хабаровск, Челябинск, Чита), страны СНГ (Киргизия, Украина). Среднее время от поступления статьи до принятия в печать составило 17 дней, до публикации – 66 дней.

Редакция журнала выражает свою искреннюю признательность рецензентам за профессиональные комментарии и справедливые замечания к рецензированным статьям, которые, несомненно, повышают качество опубликованных материалов. В 2017 г. рецензентами статей были: Акашева Дарига Уайдинична (к.м.н.), Александров Александр Александрович (д.м.н., профессор), Андреева Галия Фатиховна (к.м.н.), Аничков Дмитрий Александрович (к.м.н.), Ахмеджанов Наdir Мигдатович (к.м.н.), Балацкий Александр Владимирович (к.м.н.), Воронина Виктория Петровна (к.м.н.), Гиляревский Сергей Руджерович (д.м.н., профессор), Горбунов Владимир Михайлович (д.м.н., профессор), Горный Борис Эммануилович (к.м.н.), Гуманова Надежда Георгиевна (к.б.н.), Дамулин Игорь Владимирович (д.м.н., профессор), Деев Александр Дмитриевич (к.ф.м.н.), Дмитриева Надежда Анатольевна (к.м.н.), Драпкина Оксана Михайловна (д.м.н., профессор), Ершова Александра Игоревна (к.м.н.), Исайкина Олеся Юрьевна (к.м.н.), Ким Ирина Витальевна (к.м.н.), Константинова Екатерина Владимировна (д.м.н.), Концевая Анна Васильевна (д.м.н.), Кравченко Михаил Андреевич (к.м.н.), Кукушкин Сергей Кузьмич (к.м.н.), Лукина Юлия Владимировна (к.м.н.), Мареев Юрий Вячеславович (к.м.н.),

Марцевич Сергей Юрьевич (д.м.н., профессор), Метельская Виктория Алексеевна (д.м.н., профессор), Мешков Алексей Николаевич (к.м.н.), Мясников Роман Петрович (к.м.н.), Напалков Дмитрий Александрович (д.м.н., профессор), Небиеридзе Давид Васильевич (д.м.н., профессор), Рамеев Виллен Вильевич (к.м.н.), Рогоза Анатолий Николаевич (д.б.н., профессор), Сафарян Ануш Сергеевна (к.м.н.), Смирнова Марина Игоревна (к.м.н.), Толпыгина Светлана Николаевна (д.м.н.), Харлап Мария Сергеевна (к.м.н.), Явелов Игорь Семенович (д.м.н.), Якусевич Владимир Валентинович (д.м.н., профессор).

Полный перечень опубликованных статей представлен в № 6 за 2017 г., стр. 892-894. Со всеми публикациями журнала в свободном доступе можно ознакомиться на официальном сайте журнала www.rpcardio.ru и сайте научно-электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Под эгидой Российского общества кардиологов был создан Совет кардиологических журналов, в который вошли ведущие отечественные журналы, в том числе, и «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Совет разработал «Хартию качественной редакционной политики», основной целью которой была унификация процессов рецензирования и редактирования, что должно привести к повышению конкурентоспособности печатаемых работ и увеличению международного цитирования отечественных ученых.

Важным событием 2017 г. стало появление нашего журнала с января 2018 г. в системе индексирования научных изданий Scopus с индексом цитирования 0,86 (на 13.02.2018), что является высоким показателем для начального этапа индексирования. В системе Scopus присутствуют статьи из выпусков журнала с 2012 г. Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2016 г. составил 0,833, двухлетний – 0,891 (оба показателя по состоянию на 12.02.2018).

К сожалению, прошедший год принес и невосполнимые потери – ушли из жизни профессора Алексей Петрович Голиков и Валентин Сергеевич Моисеев – известные ученые и клиницисты, а Алексей Петрович был и членом редколлегии нашего журнала.

Редакция журнала благодарит всех авторов статей за интересные и актуальные работы и выражает надежду на дальнейшее плодотворное сотрудничество, а также приглашает к совместной работе новых авторов.

*Бутина Екатерина Кронидовна,
ответственный секретарь редакции журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»*

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний
Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
Национальное общество доказательной фармакотерапии
Российское кардиологическое общество

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

17-19 мая 2018 г., Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», посвященной 30-летию создания Центра профилактической медицины, которая состоится 17-19 мая 2018 г. в Москве, в здании НМИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка».

Научная программа конференции включает пленарное заседание, научные симпозиумы, сателлитные конференции, круглые столы, школы и мастер-классы, конкурс молодых ученых.

В рамках конференции состоится заседание Профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по профилактической медицине.

Адрес оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, (ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России). www.gnicpm.ru

Подробную информацию Вы можете найти на сайте конференции www.gnicpm-conf.ru и на сайте НМИЦПМ www.gnicpm.ru

Тезисы принимаются на электронный адрес: www.gnicpm-conf.ru или tesisi-ncd@gnicpm.ru до 01 марта 2018 г.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС И ОПЛАТА ЗА ПУБЛИКАЦИЮ ТЕЗИСОВ НЕ ВЗИМАЮТСЯ

Ответственный секретарь – Метельская Виктория Алексеевна

Тел. (495) 628-94-17; (499) 553-68-14

E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

В рамках конференции для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы: сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Контакты:

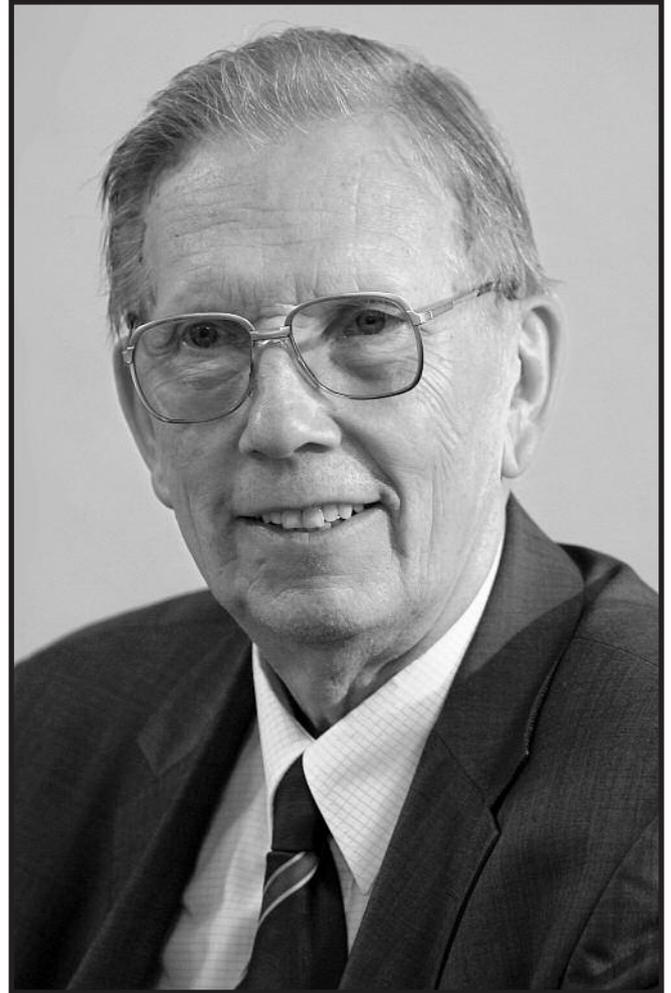
Оксана Владимировна Стефанюк

Тел.: +7 903 250 5288; E-mail: OStefanyuk@gnicpm.ru

Николай Алексеевич Мухин

(4.12.1936 – 28.01.2018)

28 января 2018 года после тяжелой болезни на 82-м году жизни скончался выдающийся отечественный терапевт, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой внутренних болезней Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, президент Научного общества нефрологов России, лауреат Государственных премий СССР, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Николай Алексеевич Мухин.



Вся жизнь Н.А. Мухина была связана с Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова, который он закончил в 1960 году и куда вернулся, поступив в аспирантуру при кафедре терапии и профболезней, после работы врачом полярных станций Земли Франца-Иосифа. Трудовая деятельность Николая Алексеевича прошла на кафедре терапии и профболезней: сначала в качестве ассистента, затем доцента, профессора, и с 1986 года – заведующего кафедрой и директора клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева. Формирование Н.А. Мухина как врача, ученого, педагога проходило под руководством академика Е.М. Тареева, которого Николай Алексеевич всегда чтит. Всю свою жизнь Николай Алексеевич хранил, укреплял и приумножал традиции школы своего учителя.

Николай Алексеевич Мухин занимал особое место в отечественной медицине, прежде всего, как интернист широкого профиля, олицетворяющий собой лучшие традиции русской терапевтической школы, уникальной чертой которой является всестороннее изучение внутренней патологии. Врачам хорошо известны его труды в области нефрологии, ревматологии, гепатологии, пульмонологии, редких и профессиональных болезней, а клиника, руководимая Н.А. Мухиным, всегда оставалась одним из ведущих центров внутренней медицины нашей страны. Н.А. Мухин опирался на этиологию заболевания и развивал персонифицированное направление в диагностике и лечении внутренних болезней. Николай Алексеевич был прекрасным педагогом, воспитавшим большое число учеников и подготовившим несколько учебников по внутренним болезням для студентов и многочисленные руководства для врачей. Научные интересы Н.А. Мухина характеризовались широтой охвата и фундаментальностью изучаемых проблем,

Received / Поступила: 05.02.2018
Accepted / Принята в печать: 05.02.2018

новизной и глубиной их решения. При этом Николай Алексеевич был прекрасным врачом, всю свою жизнь посвятившим служению медицине.

Обладая бесконечным трудолюбием и требовательностью к себе, Николай Алексеевич большое внимание уделял воспитанию молодых специалистов – ординаторов, интернов, аспирантов, студентов. Всем, кому посчастливилось пройти обучение у академика Мухина, памятливы его обходы, клинические разборы. Николай Алексеевич бережно хранил традицию ежегодного проведения в своей клинике конференции «Эстафета поколений», подготовке к которой он уделял немало сил и времени. Уникальным качеством Николая Алексеевича было умение заметить, поддержать и помочь раскрыться молодым врачам в их творческих поисках.

Николай Алексеевич Мухин всегда активно участвовал в общественной жизни медицинского сообщества России, долгие годы являясь президентом Научного общества нефрологов России (НОНР), членом правления Российского научного медицинского общества терапевтов (РМНОТ) и правления Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ), членом экспертного совета по терапии ВАК, членом профильной комиссии по нефрологии МЗ РФ, членом редколлегии ведущих отечественных меди-

цинских журналов. Николай Алексеевич всегда внимательно относился к научным интересам не только столичных центров, но и регионов страны, твердо придерживался принципа максимального охвата регионов передовыми достижениями мировой и отечественной науки. При формировании программ научных форумов в рамках работы обществ он стремился всесторонне отразить лучшие результаты научных исследований различных авторских коллективов, объединяя их усилия для дальнейшего развития отечественной медицинской науки. Высокий уровень докладов, дружеская атмосфера и академизм традиционно отличали созываемые съезды и пленумы НОНР, РМНОТ, что во многом определялось авторитетом Николая Алексеевича как ведущего интерниста страны, а также его человеческими качествами.

Николая Алексеевича отличали интеллигентность, высокая эрудиция, разнообразие творческих интересов, знание мировой и русской литературы, классической музыки. Он терпеливо прививал эти качества молодым врачам и коллегам, воспитывая всесторонне развитое поколение специалистов.

Уход Николая Алексеевича Мухина стал невосполнимой потерей для его близких, коллег, учеников и пациентов. Он навсегда останется в нашей памяти ...

Памяти Ирины Ивановны Чукаевой

5 января 2018 г. не стало Ирины Ивановны Чукаевой, человека удивительно многогранного, яркого, бесконечно талантливого, великолепного преподавателя и видного ученого, человека с большой буквы.



Ирина Ивановна родилась в Москве, в семье военнослужащих, с отличием окончила школу, и, хотя в ее окружении не было врачей, она решила поступать именно в медицинский институт. Она рассказывала, что на выбор ее профессии повлиял фильм «Неоконченная повесть» с Элиной Быстрицкой: красивая романтическая история, в которой участковый врач готов прийти на помощь людям в любое время, сидеть всю ночь с больным ребенком, и все свои знания и силы дарить пациентам... Кстати, позже, Элина Быстрицкая пришла на программу "Студия "Здоровье"", где Ирина Ивановна лично рассказала актрисе об этом влиянии на ее судьбу.

С первого раза в институт она не поступила, несмотря на то, что ее сочинения были лучшими в районе (подсказывала кому-то на экзамене). Но она проявила настойчивость и устроилась на работу лаборантом, и на следующий год все-таки стала студенткой «Второго Меда». Закончив педиатрический

факультет с отличием, она не смогла работать с больными детишками – слишком за них переживала. И посвятила свою жизнь терапии и кардиологии, став одним из самых молодых профессоров университета – в 40 лет.

Она была профессионалом (о таких говорят «врач от Бога»), ее консультации, в которых она никому не отказывала, дарили людям здоровье и надежду. Ирина Ивановна говорила, что ежедневные телефонные звонки с просьбой помочь должны вызывать чувства счастья и гордости своей профессией, и стремилась передать эти чувства молодым врачам. Ирина Ивановна во всех областях, без сомнения, была звездным человеком – знаменитая телеведущая, большой ученый, Заслуженный врач Российской Федерации. Ее научная деятельность была посвящена наиболее передовым и современным разработкам в области иммунологии и генетики сердечно-сосудистых заболеваний, и, как итог – многочисленные научные работы, ученики, создание целого направления в кардиологии. В последние годы в фокусе ее профессиональных интересов был «комплаенс» – взаи-

Received / Поступила: 09.01.2018
Accepted / Принята в печать: 15.01.2018

моотношения между врачом и пациентом как важнейшего фактора, влияющего на ход лечения. В этой теме равных ей не было.

В течение 14 лет Ирина Ивановна являлась автором и ведущей программы «Студия «Здоровье»». Она была обаятельной, умной, и, как подчеркивали коллеги с телевидения, высоко профессиональной телеведущей. Выхода новых телевизионных передач, посвященных здоровью, ожидали не только телезрители всей страны, но и врачи, и ведущие специалисты медицины.

Наверное, не случайно, героиней любимого фильма Ирины Ивановны была участковый врач. Главным делом ее жизни стало создание кафедры поликлинической терапии. Первые годы кафедра готовила участковых врачей для Московского здравоохранения, а затем – и для всей России. Ирина Ивановна отдавала все свои силы, огромный талант организатора и преподавателя тому, чтобы выходящие с кафедры врачи, которых она называла «элитой нации», обладали самыми передовыми знаниями, и при этом сохраняли чувства любви и сострадания к своим пациентам. Первая лекция, которой Ирина Ивановна открывала обучающий цикл на кафедре, была посвя-

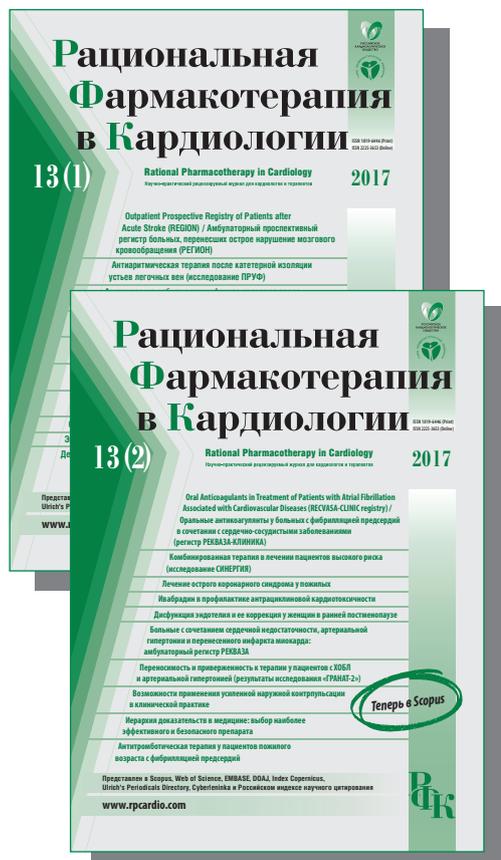
щена роли врача первичного звена в здравоохранении, и всегда завершалась овациями студентов.

Ее учебник, получивший премию «Открытие года-2017», монографии и методические пособия используются в обучении студентов медицинских ВУЗов всей нашей страны. Учениками Ирины Ивановны Чукаевой считают себя не только выпускники РНИМУ им. Н. И. Пирогова, но и врачи по всей России, т.к. она вела огромную просветительскую деятельность среди врачей всех регионов страны. Люди, знакомясь с Ириной Ивановной, влюблялись в нее раз и навсегда, отдавая должное ее обаянию, уму и таланту.

Она ушла на взлете: карьерном, профессиональном, интеллектуальном. Она была востребована как никогда. И еще многое могла бы сделать.

Звезды не умирают. Ирина Ивановна Чукаева сохранится в нашей памяти, в своих детях, в знаниях своих учеников, в доброте своей души, в продолжении ее дел, которым она посвятила всю жизнь.

*Профессор кафедры поликлинической терапии
лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
д.м.н. Орлова Н.В.*



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.

8
1
0
2

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Кассир _____

Плательщик (подпись) _____



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, Стромьнка 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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

Теперь в Scopus

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

www.rpcardio.com

РФК



Премия XXIII национального конгресса «Человек и Лекарство»

KRKA – лидер в области кардиологии!¹

Лориста® Н

гидрохлоротиазид/лозартан



Лортенза®

амлодипин/лозартан

Крупномасштабное наблюдательное исследование «ЛИДЕР» с участием более 13500 пациентов*

☞ **79,2%** пациентов достигли целевого уровня АД

☞ **93%** врачей поставили максимальный балл по эффективности терапии

☞ **97%** врачей поставили максимальный балл по безопасности терапии

 **LEADER**

* Многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения комбинированной терапии препаратами Лортенза® или Лориста® Н, Лориста® Н100, Лориста® НД у пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертензией в реальной клинической практике.

Источники информации

1. www.chelovekilekarstvo.ru, апрель 2016, г. Москва.

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

 **KRKA**