

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

14(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2018

Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation
Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний
в Российской Федерации

Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии ХСН
при коморбидной патологии

Эффективность и безопасность высоких доз аторвастатина
при остром инфаркте миокарда

Эффекты сакубитрил/валсартана на артериальную ригидность
и левожелудочково-артериальное сопряжения

Приверженность врачей рекомендациям
по применению антиагрегантов

Предпочтения врачей при назначении антигипертензивных
препаратов в ДФО

Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2:
отдаленные данные

Лечение окклюзии внутренней сонной артерии с использованием
проксимальной системы церебральной протекции

Антитромботическая терапия при периферическом и распространенном
атеросклеротическом поражении

Прасургел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом

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

www.rpcardio.com

РФК



- ◆ Продолжительность жизни сокращается почти на **10 лет** при наличии сердечно-сосудистого заболевания¹
- ◆ Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает **15%** у пациентов со стабильной ИБС* несмотря на современную терапию^{**2}

Как улучшить прогноз пациентов со стабильной ИБС?

Вот уже 120 лет,
базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно
стремится улучшать результаты терапии
пациентов в разных терапевтических областях.

* Через 3 года после ОКС

** Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

Список литературы:

1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458–466;

2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

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

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



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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®. **Международное непатентованное название:** аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. **Фармакологические свойства:** аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) 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 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 коррекция 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, мигрень, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной 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



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

PL-IP-RUS-0143 10.02.2017

ЧТО бы Вы выбрали для себя: и ЭФФЕКТИВНОСТЬ и БЕЗОПАСНОСТЬ?



Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете как **эффективность**, так и **безопасность**

Для пациентов с НФП среди ингибиторов фактора Ха только **ЭЛИКВИС®** демонстрирует*:

- **Превосходящую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином¹**
- **Превосходящую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином¹**

Эликвис®
апиксабан

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®

Торговое название: Эликвис®, **МНН:** Аликсабан, **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. **Показания к применению:** Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности функционального класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к аликсабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавнее перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное

расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (инксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию аликсабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровотечения, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы

и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 часов. **У пациентов с фибрилляцией предсердий:** по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликсабана – 2,5 мг два раза в сутки. **У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:** 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.** **Дата версии:** 20.02.2018*.

*В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE при оценке первичной конечной точки инсульт/СЭ Эликвис® подтвердил двухуровневую гипотезу превосходства ("superiority") по эффективности и превосходство по безопасности по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 20.02.2018



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru PP-ELI-RUS-0355 25.04.2018

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, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2018; v.14, N 2

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 на-
учного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

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

Адрес редакции:

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

Editorial office address:

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

Отпечатано:

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



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная
Издательская Компания»
107076, Москва, Строминка, 19-2
Тел: +7 (925) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликан 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 24 апреля 2018 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2018

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2018

Главный редактор

Бойцов С.А.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дощицин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукиянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Довгалецкий 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)

Цинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Butina E.K.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

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

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году

Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б.156

Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией

Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю.167

Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

Ледяхова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н.176

Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме

Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Дружинина Н.А., Писарев М.В.184

Мониторинг эффективности и безопасности высоких доз atorvastatina при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Салымова Л.И., Фадеева С.С., Голубева А.В., Томашевская Ю.А., Олейников В.Э.190

Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г.197

Единичные и множественные ишемические микроочаги в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий

Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М.204

Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А., Школьников Е.Э., Лукина О.И.210

Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Стаценко М.Е., Деревянченко М.В.217

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением

Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н.223

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Что знают пациенты с фибрилляцией предсердий о профилактике инсульта и системных эмболий?

Данные регистра ПРИМА-ТЕРРА

Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М.229

Приверженность врачей рекомендациям по применению антиагрегантов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Перепеч Н.Б., Трегубов А.В.235

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016

Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B.156

Pharmacoeconomic Analysis of Chronic Heart Failure Drug Therapy in Patients with Comorbid Conditions

Zyryanov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.Y.167

Impact of Levosimendan on Renal Function in Complex Treatment of Acute Decompensated Heart Failure

Lediakhova M.V., Nasonova S.N., Zhiron I.V., Andreevskaya M.V., Bogieva R.M., Uskach T.M., Saidova M.A., Masenko V.P., Tereshchenko S.N.176

Change in the Functional State of Erythrocytes as a Component of Microcirculatory Disorders in Metabolic Syndrome

Podzolov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Kudryavtseva M.G., Druzhinina N.A., Pisarev M.V.184

Monitoring of the Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Salyamova L.I., Fadeeva S.S., Golubeva A.V., Tomashevskaya Y.A., Oleynikov V.E.190

Monitoring of Serum Digoxin Concentration and Safety of Therapy with Digoxin in Patients with Atrial Fibrillation

Zadvorev S.F., Yakovlev A.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Filippov A.E., Obrezan A.G.197

Single and Multiple Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting

Bulgakova E.S., Tvorogova T.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M.204

Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Shkolnikova E.E., Lukina O.I.210

Influence of Long-Term Antihypertensive Therapy on Parameters of Central Aortal Pressure and Visceral Obesity in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2

Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V.217

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Nephroprotective Effects of Lisinopril in the Therapy of Hypertensive Patients with Obesity

Shulkina S.G., Smirnova E.N.223

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

What do Patients with Atrial Fibrillation Know about Stroke and Systemic Embolism Prevention?

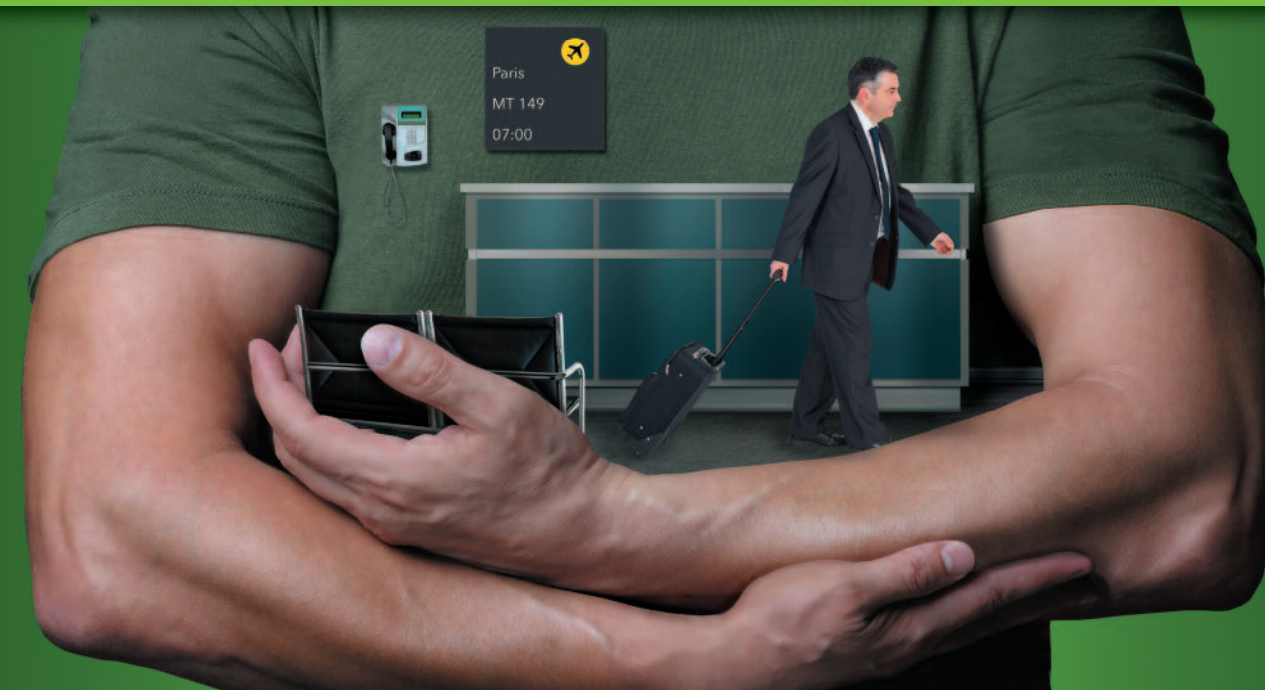
Data of the PRIMA-TERRA Registry

Linchak R.M., Kompaniyets O.G., Nedbaykin A.M.229

Doctor's Adherence to Recommendations Governing the Antiplatelet Agents Use in the Cardiovascular Diseases Prevention and Treatment

Perepech N.B., Tregubov A.V.235

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ для ПАЦИЕНТОВ с ОКС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ



ИЗУЧЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ для СПЕЦИАЛИСТА, ЗАЩИТА для ПАЦИЕНТА*

Эффиент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Пасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует пасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика: пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда; без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо раздавливать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие пасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет и старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг можно рассматривать ежедневную поддерживающую дозу 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс A и B по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к пасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при пептической язве); пре-

существующее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена пасугрела.

Особые указания. Тромбоцитопеническая пурпура (ТПП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТПП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТПП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении пасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены пасугрела. Риск кровотечения. Пациентов с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечения, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу пасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличился риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу пасугрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших пасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапиридинам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и пасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Пасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов пасугрел на 23 % снижал эффект гидроксипропиона

– метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда пасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H2-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли пасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине. Пасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций*. Не установлено.

Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов). Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации ТММ (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по ТММ. Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации ТММ, малые кровотечения по классификации ТММ, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

Побочные реакции геморагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0.1% и <1%): кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%): гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%): носовое кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): кровохарканье.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%): желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%): ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематокезия), желудочно-кишечное кровотечение. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): эритема. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%): гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%): гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%): ушиб; нечасто (>0.1% и <1%): подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%): анемия; редко (>0.01% и <0.1%): тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 x 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%): сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования пасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0.01% и <0.1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась с частотой <0.01%.

Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. АО «Сервье», Россия, www.servier.ru

Номер регистрационного удостоверения:

Эффиент®
пасугрел таблетки

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

Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование) Фитилев С.Б., Шкрбнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О.	244
--	-----

Анализ различий в предпочтениях специалистов при назначении антигипертензивных препаратов в четырех субъектах Дальневосточного федерального округа Соболева М.С., Лоскутова Е.Е.	252
--	-----

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Фокина А.В., Даниэльс Е.В., Деев А.Д.	260
---	-----

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Лечение окклюзии внутренней сонной артерии с использованием проксимальной системы церебральной протекции и ее влияние на динамику артериального давления. Клинический случай Шукуров Ф.Б., Чигидинова Д.С., Булгакова Е.С., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Шаноян А.С., Драпкина О.М.	266
---	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Новые возможности анти тромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П.	272
Какие возможности предоставляет prasugrel в лечении пациентов с острым коронарным синдромом? Гиляров М.Ю., Константинова Е.В.	284
Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от минимизации расходов к эффективному управлению Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В.	292

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаваров А.А.	298
Подписка на журнал	307

Five-Year Dynamics of Secondary Prevention in Patients with Stable Angina at Specialized Out-Patient Level in Moscow (Pharmacoepidemiology Study) Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Tsukanova K.O.	244
---	-----

The Analysis of Differences in Doctors Preferences in the Prescriptions of Antihypertensive Drugs in Four Regions of the Far Eastern Federal District Soboleva M.S., Loskutova E.E.	252
---	-----

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Registry of Acute Cerebral Circulatory Disorders LIS-2: New Data on Long-Term Follow-up Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Zagrebelsky A.V., Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Fokina A.V., Daniels E.V., Deev A.D.	260
---	-----

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Treatment of Internal Carotid Artery Occlusion Using Proximal Cerebral Protection Device and its Effect on the Blood Pressure Dynamics. Clinical Case Shukurov F.B., Chigidinova D.S., Bulgakova E.S., Rudenko B.A., Tvorogova T.V., Shanoyan A.S., Drapkina O.M.	266
--	-----

POINT OF VIEW

New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P.	272
What are the Opportunities of Prasugrel in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome? Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V.	284
Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Minimization of Expenses to Effective Management Nikolayev N.A., Skirdenko Y.P., Bunova S.S., Ershov A.V.	292

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

New Direct Oral Anticoagulants for Treatment of Patients with Atrial Fibrillation in Real-World Setting Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Shavarov A.A.	298
Subscription to the journal	307

Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016

Anna V. Kontsevaya, Oxana M. Drapkina, Yulia A. Balanova*, Asia E. Imaeva, Evgenia I. Suvorova, Mihail B. Khudyakov

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

Aim. To evaluate the economic burden of cardiovascular diseases (CVD) in the Russian Federation (RF) in 2016, including the direct costs and the economic losses caused by reduced productivity.

Material and methods. Main data sources: data of the Federal state statistics service, data of state statistical reporting (forms №14, №141, №12 and №16-VN), and data of State Guarantee Program of Free Medical Care to the Citizens of the RF, statistical data of CVD, ischemic heart disease (IHD), myocardial infarction, cerebrovascular diseases, stroke. The direct medical costs were calculated based on the number of hospitalizations, including daycare center, emergency calls and outpatient visits due to CVD using the costs of the State Guarantee Program. The amount of disability benefits payments was calculated based on the number of disabled persons from each group and by the amount of the disability allowance. Indirect costs (economic losses) included a shortage of gross domestic product (GDP) due to premature mortality and disability in economically active age and loss of earnings due to temporary incapacity for work. The potential years of life lost (PYLL) were calculated using the number of life years not reached in economically active age due to premature death. Losses associated with premature mortality in the economically active age included unproduced GDP due to lost life years in the corresponding age group due to deaths from CVD, meaning the population's employment rate. Statistical analysis was performed by Microsoft Excel 10.0.

Results. PYLL due to premature death from CVD – 4.5 million years of potential life in economically active age, mostly men (3.3 million PYLL). Among almost 50% of men PYLL were due to ischemic heart disease. Economic burden because of CVD in 2016 in the RF reached 2.7 trillion ₽, which is equivalent of 3.2% of GDP for this year. In the structure of burden among all blood circulatory system diseases, IHD was in the first place (over 1 trillion ₽). In the burden structure, direct costs were only 8.1%, losses in the economics – 91.9% of the total burden. In the cumulative burden of CVD, IHD determined as 39.8% (over a trillion ₽), cerebrovascular diseases – fifth part (560 billion ₽); strokes and heart attacks – 424 billion ₽ and 213.1 billion ₽, respectively.

Conclusion. The economic burden because of CVD in the RF in 2016 was 2.7 trillion ₽ (3.2% of GDP). Economic losses caused by premature mortality of people in economically active age prevailed in the structure of the burden (over 90%). Such the significant economic burden is a weighty argument for increasing investments in the prevention and treatment of CVD.

Keywords: cardiovascular diseases, economic burden, risk factors, health care system expenses.

For citation: Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):156-166. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166

Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году

Анна Васильевна Концевая, Оксана Михайловна Драпкина, Юлия Андреевна Баланова*, Асия Эмверовна Имаева, Евгения Игоревна Суворова, Михаил Борисович Худяков
Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Определить экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда.

Материал и методы. Основные источники данных: данные Федеральной службы государственной статистики, данные годовых форм Федерального статистического наблюдения (ф.14, ф.141, ф.12 и ф.16-ВН), показатели Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, статистические данные по ССЗ, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркту миокарда, цереброваскулярным заболеваниям (ЦВЗ), инсульту. Расчеты прямых медицинских затрат производились на основании количества госпитализаций, включая дневной стационар, вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и амбулаторных посещений по поводу ССЗ с использованием стоимости по Программе государственных гарантий. Объем выплат пособий по инвалидности рассчитывали по количеству инвалидов каждой группы и по величине пособия по инвалидности. Непрямые затраты (экономические потери) включали недополучение валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте и потери заработка из-за временной нетрудоспособности. Были рассчитаны «потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) – число лет жизни, недожитых в экономически активном возрасте из-за преждевременной смерти. Потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте, включали произведенный ВВП вследствие потерянных лет жизни в соответствующей возрастной группе по причине смерти от ССЗ с учетом коэффициента занятости населения.

Результаты. ПГПЖ из-за преждевременной смерти от ССЗ – 4,5 млн лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте, преимущественно, за счет мужчин (3,3 млн ПГПЖ). Почти 50% ПГПЖ мужчин обусловлены ИБС. Экономический ущерб от ССЗ в России в 2016 г. составил 2,7 трлн ₽, что эквивалентно 3,2% ВВП за этот год. В структуре ущерба среди всех болезней системы кровообращения ИБС удерживает первое место (свыше 1 трлн ₽). В структуре ущерба прямые затраты составили всего лишь 8,1%, потери в экономике – 91,9% совокупного ущерба. В совокупном ущербе от ССЗ 39,9% составляет ИБС (свыше 1 трлн ₽), пятую часть – ЦВЗ (560 млрд ₽), 424 млрд ₽ и 213,1 млрд ₽ – инсульты и инфаркты, соответственно.

Заключение. Экономический ущерб от ССЗ в России в 2016 г. составил 2,7 трлн ₽ (3,2% ВВП). В структуре ущерба (свыше 90%) преобладают потери в экономике, обусловленные преждевременной смертностью лиц экономически активного возраста. Столь значимый экономический ущерб – весомый аргумент в пользу увеличения инвестиций в профилактику и лечение ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, экономический ущерб, затраты системы здравоохранения.

Для цитирования: Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2): 156-166. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166

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

Received / Поступила: 23.01.2018

Accepted / Принята в печать: 23.03.2018

Cardiovascular diseases (CVD) are characterized as a significant socioeconomic burden, both for the health care system and for the economy as a whole [1], and are regarded as a priority in the long-term socio-economic development of the Russian Federation (RF) [2]. CVD burden can be very significant, since it is not only the costs of treatment, but also the economic losses associated with disability, reduction in productivity and premature mortality [3,4]. For example, ischemic heart disease (IHD) is the leading cause of disability in Europe, accounting for 10% of all years living in a state of disability [5].

The analysis of the economic burden of the disease can be a tool for assessing the effectiveness of spending health care system resources and justifying investments in prevention and treatment to reduce the burden of disease primarily by reducing losses in the economy. For example, the economic burden of CVD in the USA for 2012 was estimated at \$316.6 billion [6]; the same factor in the European Union in 2005 amounted to €169 billion [4], and for the 6 largest economies in Europe in 2014 – €102.1 billion [7]. The number of countries which analyze the economic impact of CVD and the publications on this topic is growing [8-11].

Earlier, the analysis of the nationwide economic burden of the CVD was conducted on the basis of data of 2006-2009 years [1]; as the long time has passed since then, morbidity and mortality rates and some aspects of financing medical care have changed, it is advisable to carry out the analysis of the economic burden of CVD under current conditions.

Objectives: to determine the economic burden of the CVD in the RF in 2016, including the direct costs of the health care system and the indirect losses in the economy, caused by a decline in labor productivity.

Material and methods

This analysis reveals the economic impact of CVD, including direct costs (of health care system and disability benefits payment) and indirect costs in the economy for the year 2016. Economic burden components are shown in Fig. 1.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) характеризуются значительным социально-экономическим бременем, ложащимся как на систему здравоохранения, так и на экономику в целом [1], и рассматриваются как важный приоритет долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации (РФ) [2]. Ущерб от ССЗ может быть весьма значительным, так как это не только затраты на лечение, но и потери в экономике, связанные с инвалидностью, снижением производительности труда и преждевременной смертностью [3,4]. Например, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидности в Европе, обуславливая 10% всех лет, прожитых в состоянии инвалидности [5].

Анализ экономического ущерба от заболевания может быть инструментом оценки эффективности расходования ресурсов системы здравоохранения и обоснованием инвестиций в профилактику и лечение для снижения бремени заболеваний, прежде всего, за счет сокращения потерь в экономике. Например, экономический ущерб от ССЗ в США за 2012 г. оценивали в \$316,6 млрд [6]; аналогичный показатель в объединенной Европе в 2005 г. составил €169 млрд [4], а для 6 крупнейших экономик Европы в 2014 г. – €102,1 млрд [7]. Количество стран, которые проводят анализ экономического ущерба от ССЗ и публикаций на эту тему растет [8-11].

Ранее анализ экономического ущерба от ССЗ в масштабах страны проведен на основании данных 2006-2009 гг. [1], но так как с тех пор прошло значительное время, изменились показатели заболеваемости и смертности и некоторые аспекты финансирования медицинской помощи, то целесообразно проведение анализа экономического ущерба от ССЗ в настоящих условиях.

Цель: определить экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда.

Материал и методы

В рамках настоящего анализа определялся экономический ущерб от ССЗ, в том числе – прямые затраты (системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности) и не прямые потери в экономике на 2016 г. Компоненты экономического ущерба представлены на рис. 1.

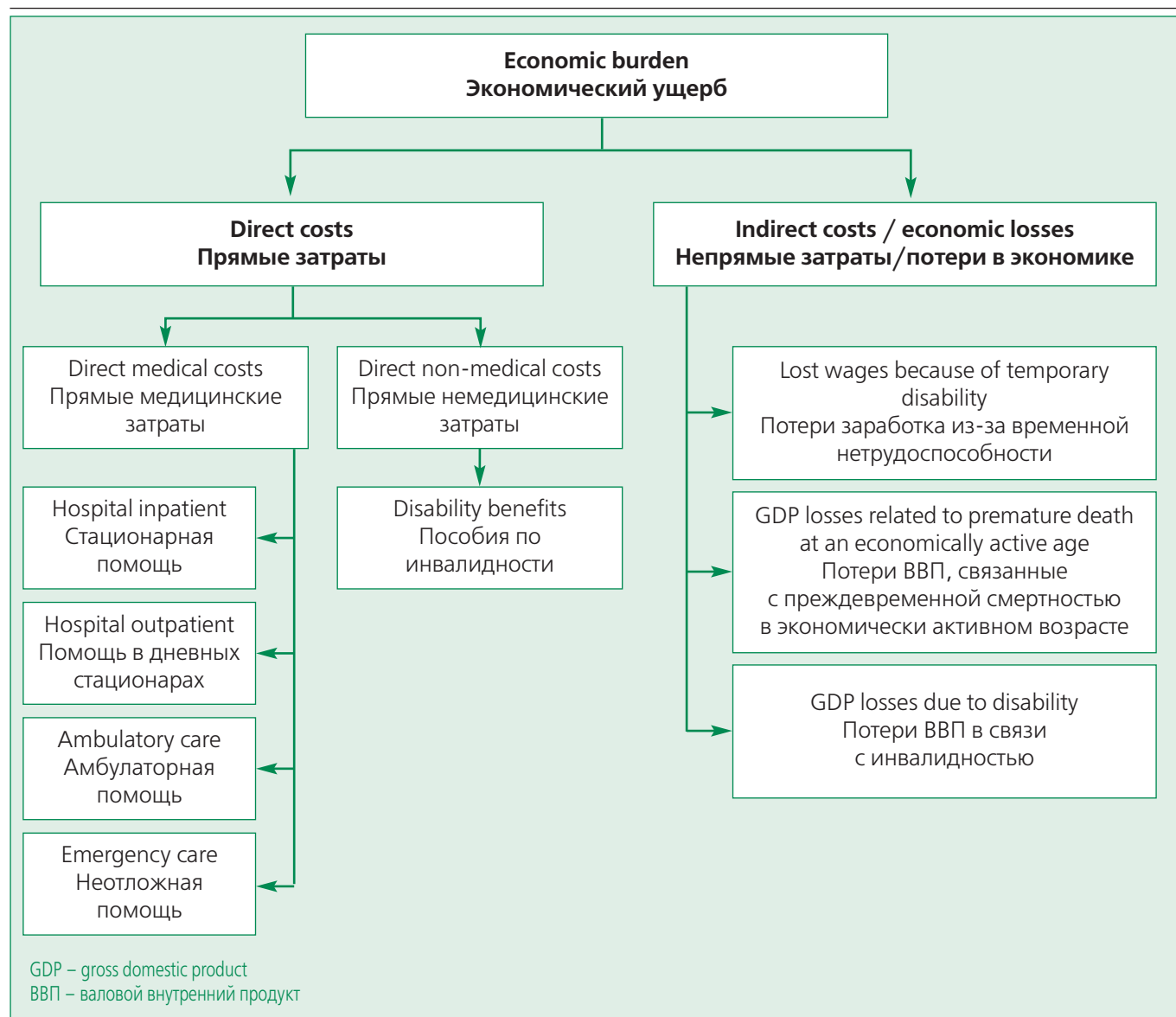


Figure 1. Components of economic burden
Рисунок 1. Компоненты экономического ущерба

The main sources of data for this study were:

- The data of the Federal State Statistics Service (www.gks.ru), including the sex and age structure of the population, age-specific mortality by the International Classification of Diseases (ICD) codes, economic parameters (gross domestic product (GDP), average wages, etc.).
- Data of the Annual forms of Federal statistical observation, including F.14 "Information on the activities of units of a medical institution that provides medical care in hospital settings" (hospitalizations, emergency calls for ambulance (emergency ambulance service – EAS) by codes ICD-10), F.141 "Information on the activities of day hospitals of medical organizations", F.12 "Information on the number of diseases registered in patients living in the area of care of a medical organization" and

Основными источниками данных для настоящего исследования послужили:

- Данные Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru), в том числе, половозрастная структура населения, по возрастной смертности населения по кодам Международной Классификации Болезней (МКБ), экономические параметры (величина валового внутреннего продукта (ВВП), средней заработной платы и др.).
- Данные годовых форм Федерального статистического наблюдения, в том числе ф.14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи (СМП) по кодам МКБ-10), ф.141 «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций», ф.12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных

F.16-VN "Information on the causes of temporary incapacity for work".

- To determine the cost of outpatient and inpatient medical care, the indicators of the Program of the State Guarantees of free medical care and the corresponding computational clinical and statistical groups of year 2016 were used [12].
- The analysis included statistical data on CVD (ICD code I00-I99), IHD (ICD code I20-I25); myocardial infarction (MI, ICD code I21-I22); cerebrovascular diseases (ICD codes I60-I69), stroke (I61-I63).

Direct costs were understood as direct medical costs for out-patient, inpatient (including day hospital) and EAS care; and under direct non-medical costs we understood the cost of disability benefits.

Direct medical costs were calculated on the basis of the number of hospitalizations, EAS calls and outpatient visits for CVD in 2016 (Forms 12 and 14), using the cost of one treatment/hospitalization under the State Guarantee Program [12]. Tariffs used to calculate the cost of hospitalizations for myocardial infarction and stroke are indicated in Table 1. The volume of disability benefits payments was calculated on the number of disabled persons in each group of CVD [13] and on the amount of disability benefit [14].

Indirect costs (economic losses) included short-age of GDP due to premature mortality and disability in economically active age and loss of earnings due to temporary disability.

Mortality was studied using the WHO mortality database [18] and the data of the RF database on fertility and mortality [19]. We defined the absolute number of deaths (age-specific mortality from a specific cause per 1 million population multiplied by the population size of the corresponding age and sex), and calculated such an indicator as "Potential Years of Life Lost" (PYLL) – the number of years of life not reached in the economically active age due to premature death – by summing up the absolute number of deaths in each age group, multiplied by the number of years lost till 72 years for each age group. Losses associated with premature mortality in economically active age included unproduced GDP due to lost years of life in the relevant age group due to death from CVD, taking into account the employment rate [17]. The future years losses were calculated using the net present value of future losses with a 3% discount.

The GDP losses due to disability are defined as follows: the number of persons of working age with persistent disability in each of the disability groups. Then the estimated number of unemployed disabled

ных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и ф. 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности».

- Для определения стоимости амбулаторной и стационарной врачебной помощи использованы показатели программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинико-статистических групп на 2016 г. [12].
- В анализ включены статистические данные по ССЗ (код МКБ I00-I99), ИБС (код МКБ I20-I25); инфаркту миокарда (ИМ; код МКБ I21-I22); cerebrovascular заболеваниями (ЦВЗ; коды МКБ I60-I69), инсульту (I61-I63).

Под прямыми затратами понимали прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую, стационарную (включая дневной стационар) и СМП; а под прямыми немедицинскими затратами понимали расходы на выплаты пособий по инвалидности.

Расчеты прямых медицинских затрат производились на основании количества госпитализаций, вызовов СМП и амбулаторных посещений по поводу ССЗ в 2016 г. (формы 12 и 14) с использованием стоимости одного обращения/госпитализации по программе государственных гарантий [12]. Тарифы, использованные для расчета стоимости госпитализаций при ИМ и инсульте, указаны в табл. 1. Объем выплат пособий по инвалидности рассчитывали по количеству инвалидов каждой группы для ССЗ [13] и по величине пособия по инвалидности [14].

Непрямые затраты (экономические потери) включали недополучение ВВП вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте и потери заработка из-за временной нетрудоспособности.

Смертность изучали по базе данных ВОЗ [18] и данным Российской базы данных по рождаемости и смертности [19]. Определяли абсолютное количество летальных исходов (повозрастная смертность от конкретной причины на 1 млн населения, умноженная на численность населения соответствующего возраста и пола), и рассчитывали такой показатель как «потерянные годы потенциальной жизни» (ППГЖ) – число лет жизни, недожитых в экономически активном возрасте вследствие преждевременной смерти – путем суммирования абсолютного числа смертей в каждой возрастной группе с умножением на число лет, недожитых до 72 лет для каждой возрастной группы. Потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте, включали непроектируемый ВВП вследствие потерянных лет жизни в соответствующей возрастной группе по причине смерти от ССЗ с учетом коэффициента занятости населения [17]. Потери будущих лет рассчитывали с использованием подхода «net present value/чистой приведенной стоимости» будущих потерь с 3% дисконтированием.

Потери ВВП из-за инвалидности определены следующим образом: вначале рассчитано число лиц трудоспособ-

Table 1. Costs indexes included in the analysis

Таблица 1. Показатели стоимости, включенные в анализ

Index / Показатель	Value / Стоимость (₽)
Cost of 1 hospitalization due to CHI under the State Guarantee Program of medical care [12] Стоимость 1 госпитализации за счет ОМС по Программе государственных гарантий медицинской помощи [12]	22,815.3
Coefficient of relative cost-intensity of DRG of diseases for cardiology Коэффициент относительной затроемкости КСГ заболеваний для кардиологии	1.49
Coefficient of relative cost-intensity of DRG of unstable angina, MI, pulmonary embolism (level 2 [15]) Коэффициент относительной затроемкости КСГ для нестабильной стенокардии, ИМ, легочной эмболии (уровень 2 [15])	2.81
Coefficient of relative cost-intensity of DRG of cerebral infarction (level 2) Коэффициент относительной затроемкости КСГ для инфаркт мозга (уровень 2)	3.12
The cost of EAS calling under the State Guarantees Program in 2016 [12] Стоимость вызова СМП по Программе государственных гарантий в 2016 г. [12]	1,747.7
The cost of 1 case of treatment in a day hospital [12] Стоимость 1 случая лечения в условиях дневных стационаров [12]	11,430
The cost of 1 outpatient treatment under the State Guarantee Program of medical care, taking into account the multiplicity of visits within the same outpatient treatment and the correction coefficient for the specialty of cardiology [12] Стоимость 1 амбулаторного обращения по Программе государственных гарантий медицинской помощи, с учетом кратности посещения в рамках одного амбулаторного обращения и поправочного коэффициента по специальности кардиология [12]	1,005.0
The average monthly calculation of disability benefits in 2016 according to the data of the Pension Fund (group 1 disability) [16] Среднемесячная расчетная величина пособий по инвалидности в 2016 г. по данным Пенсионного фонда (1 группа инвалидности) [16]	18,105
The average monthly calculation of disability benefits in 2016 according to the data of the Pension Fund (2 disability group) [16] Среднемесячная расчетная величина пособий по инвалидности в 2016 г. по данным Пенсионного фонда составила (2 группа инвалидности) [16]	15,327
The average monthly calculation of disability benefits in 2016, according to the data of the Pension Fund (group 3 disability) [16] Среднемесячная расчетная величина пособий по инвалидности в 2016 г. по данным Пенсионного фонда составила (3 группа инвалидности) [16]	15,170
GDP per capita in 2016 [13] ВВП на душу населения в 2016 г. [13]	586,630.0
GDP per 1 employed in 2016 (calculated rate) [13,17] ВВП на 1 занятого в 2016 г. (расчетный показатель) [13,17]	1,188,563.11
Average daily wage in the RF in 2016 (calculated rate) [17] Средняя дневная заработная плата в РФ в 2016 г. (расчетный показатель) [17]	1,585.12
The average monthly nominal accrued wages of workers in the economy of the RF in 2016 [17] Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике РФ в 2016 г. [17]	36,709
CHI – compulsory health insurance, DRG – diagnosis-related group, GDP – gross domestic product, RF – the Russian Federation, IM – myocardial infarction, EAS – emergency ambulance service ОМС – обязательное медицинское страхование, КСГ – клиникостатистическая группа, ВВП – валовой внутренний продукт, РФ – Российская Федерация, ИМ – инфаркт миокарда, СМП – скорая медицинская помощь	

Table 2. Potential years of life lost in economically active age (up to 72 years) due to CVD mortality

Таблица 2. Потерянные годы потенциальной жизни в экономически активном возрасте (до 72 лет) вследствие смерти от ССЗ

Cause / Причина	Male / Мужчины	Female / Женщины	All / Все
CVD / ССЗ	3,302,660	1,225,478	4,528,138
IHD / ИБС	1,602,392	489,617	2,092,009
MI / ИМ	290,071	75,193	365,265
Cerebrovascular disease / ЦВЗ	650,320	331,815	982,135
Stroke / Инсульт	531,848	268,526	800,374
CVD – cardiovascular disease, IHD – ischemic heart disease, MI – myocardial infarction ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания			

in working age was multiplied by GDP per capita [20]. Indirect costs due to temporary disability due to CVD were considered as payments of wages for days of incapacity for work multiplied by the number of

ного возраста со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидности. Затем расчетное число неработающих инвалидов трудоспособного возраста умножено на ВВП на душу населения [20]. Непрямые за-

Table 3. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016

Таблица 3. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 г.

Component of burden Компонент ущерба	CVD ССЗ	IHD ИБС	MI ИМ	Cerebrovascular disease ЦВЗ	Stroke Инсульт
Direct costs (₽) / Прямые затраты(₽)					
In-patient care / Стационарная помощь	171,934,542,847	80,705,876,656	45,313,596,900	46,973,007,431	29,404,998,278
Day hospital / Дневной стационар	27,393,126,570	6,168,671,681	151,209,639	5,658,049,231	334,302,998
Costs of EAS / Затраты на СМП	2,726,950,292	1,090,557,809	261,980,230	770,071,574	543,213,123
Out-patient care / Амбулаторная помощь	35,453,585,357	7,983,810,370	195,703,248	7,322,936,681	432,672,037
Direct medical costs, total / Прямые медицинские затраты, всего	237,508,205,065	95,948,916,515	45,922,490,017	60,724,064,916	30,715,186,436
Costs of disability benefits / Затраты на пособие по инвалидности	3,082,434,814	694,135,016	17,014,993	636,676,791	37,617,729
Direct costs, total / Прямые затраты, всего	240,590,639,880	96,643,051,531	45,939,505,010	61,360,741,708	30,752,804,165
Economy indirect losses (₽) / Непрямые потери в экономике (₽)					
GDP losses due to premature mortality Потери ВВП в связи с преждевременной смертностью	2,253,135,212,809	933,016,362,103	165,930,543,714	448,437,164,324	390,504,930,212
GDP losses due to disability / Потери ВВП от инвалидности	204,918,238,334	46,145,639,141	1,131,145,536	42,325,854,182	2,500,801,844
Losses due to temporary disability / Потери от ВУТ	44,721,648,264	11,874,103,148	246,862,813	9,958,734,951	545,778,557
Economy indirect losses, total / Непрямые потери в экономике, всего	2,502,775,099,406	991,036,104,392	167,308,552,063	500,721,753,458	393,551,510,613
Total economic burden (₽) / Всего экономический ущерб (₽)					
Total burden and expenses / Всего потерь и затрат	2,743,365,739,286	1,087,679,155,923	213,248,057,073	562,082,495,165	424,304,314,777
% of GDP / % от ВВП	3.2%	1.3%	0.2%	0.6%	0.5%
In billions of ₽ / В млрд ₽	2,743.4	1,087.7	213.2	562.1	424.3
CVD – cardiovascular diseases, IHD – ischemic heart disease, MI – myocardial infarction, EAS – emergency ambulance service, GDP – gross domestic product					
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СМП – скорая медицинская помощь, ВВП – валовой внутренний продукт, ВУТ – временная утрата трудоспособности					

days of temporary disability according to Form 16-VN for 2016.

Statistical analysis. Calculations using descriptive statistics methods were performed in MS Excel 10.0 (Microsoft, USA).

Results

Table 2 presents an important intermediate indicator for determining the economic impact of CVD – PYLL due to premature death from CVD. So only during 1 year there are lost due to CVD 4.5 million years of potential life in economically active age, mainly at the expense of men as a whole (3.3 million PYLL), and of certain analyzed diseases. Almost 50% of male's PYLL are caused by IHD, while the share of cerebrovascular disease in the loss of years of economically active life is twice lower.

Table 3 presents all the components of the economic burden of CVD in general and of certain disease groups. In general, the economic impact of CVD in the RF in 2016 amounted to 2.7 trillion ₽, which is equivalent to 3.2% of GDP for this year. In the structure of economic burden of all diseases of the circulatory system, IHD retains the first place – more than 1 trillion ₽, which is 1.3% of GDP; over 560 bil-

trаты из-за временной нетрудоспособности вследствие ССЗ считали как выплаты заработной платы за дни нетрудоспособности, умноженные на количество дней временной нетрудоспособности по данным ф. 16-ВН за 2016 г.

Статистический анализ. Расчеты с использованием методов описательной статистики проводили в программе MS Excel 10.0 (Microsoft, США).

Результаты

В табл. 2 представлен важный промежуточный показатель определения экономического ущерба от ССЗ – ПГПЖ вследствие преждевременной смерти от ССЗ. Так, только за 1 год вследствие ССЗ теряется 4,5 млн лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте, преимущественно, за счет мужчин в целом (3,3 млн ПГПЖ) и по отдельным анализируемым заболеваниям. Почти 50% ПГПЖ мужчин обусловлены ИБС, в то время как доля ЦВЗ в потере лет экономически активной жизни в два раза меньше.

В табл. 3 представлены все компоненты экономического ущерба от ССЗ в целом, и для отдельных групп заболеваний. В целом экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2016 г. составил 2,7 трлн ₽, что эквивалентно 3,2% ВВП за этот год. В структуре ущерба среди всех болезней системы кровообращения ИБС удерживает первое место – свыше

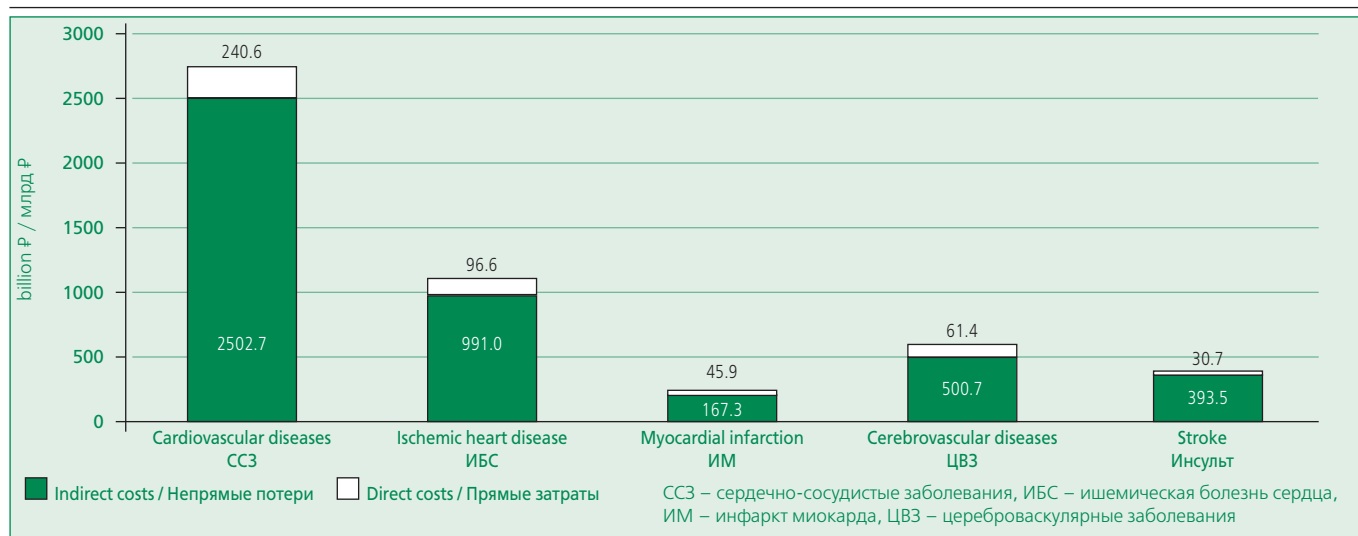


Figure 2. The structure of economic burden of cardiovascular diseases in total in 2016 and individual disease groups (billion ₹)

Рисунок 2. Структура экономического ущерба от ССЗ в целом в 2016 г. и отдельных групп заболеваний (млрд ₹)

lion ₹ are accounted for cerebrovascular diseases; over 424 billion ₹ and 213.2 billion ₹ – for stroke and myocardial infarction, respectively.

The structure of the economic impact of CVD in 2016 in general and in certain groups of diseases is presented in Figure 2. In the structure of economic burden, direct costs amounted to only 8.1% and 220 billion ₹, while losses in the economy accounted for 91.9% of total burden (2.5 trillion ₹). For individual diseases, the main burden is also determined by indirect losses in the economy, the exception is myocardial infarction, in which direct losses account for 21.5%.

In the total economic impact of CVD, 39.6% are determined by IHD, the fifth part - cerebrovascular diseases (Figure 3).

Discussion

CVD are the cause of the enormous costs of health care systems of states around the world. Economic losses associated with the decrease in labor productivity due to premature morbidity, disability and mortality due to this group of diseases are also significant [2]. CVD according to a systematic review by Muka T. et al. determine the greatest financial burden on the health care system [21] among all disease groups. At the same time, it is important to take into account that the negative economic effect of CVD is caused not only by current direct costs and GDP losses, but also by the slowdown of the expected economic growth [22].

In this study the analysis of the economic impact of CVD in the RF in 2016 was carried out using a

1 трлн ₹, что составляет 1,3% ВВП, свыше 560 млрд ₹ приходится на ЦВЗ, свыше 424 млрд ₹ и 213,2 млрд ₹ – на инсульты и инфаркты, соответственно.

Структура экономического ущерба от ССЗ в 2016 г. в целом и в отдельных группах заболеваний представлена на рис. 2. В структуре ущерба прямые затраты составили всего лишь 8,1% и 220 млрд ₹, в то время как потери в экономике определили 91,9% совокупного ущерба (2,5 трлн ₹). По отдельным заболеваниям основной ущерб также определяется непрямыми потерями в экономике, за исключением инфаркта миокарда, где на прямые потери приходится 21,5%.

В совокупном ущербе от ССЗ 39,6% составляет ИБС, пятую часть – ЦВЗ (рис. 3).

Обсуждение

ССЗ являются причиной колоссальных затрат систем здравоохранения государств по всему миру. Значительны также и экономические потери, связанные со снижением производительности труда по причине преждевременной заболеваемости, инвалидизации и смертности населения этой группы заболеваний [2]. По данным систематического обзора Muka T. и соавт. ССЗ определяют наибольшую финансовую нагрузку на систему здравоохранения [21] среди всех групп заболеваний, при этом важно учитывать, что негативный экономический эффект от ССЗ обусловлен не только текущими прямыми затратами и потерями ВВП, но и торможением ожидаемого роста экономики [22].

В настоящем исследовании проведен анализ экономического ущерба от ССЗ в РФ в 2016 г. с использованием распространенного подхода с изучением как прямых затрат системы здравоохранения, так и потерь в экономике, обусловленных снижением производительности труда [7],

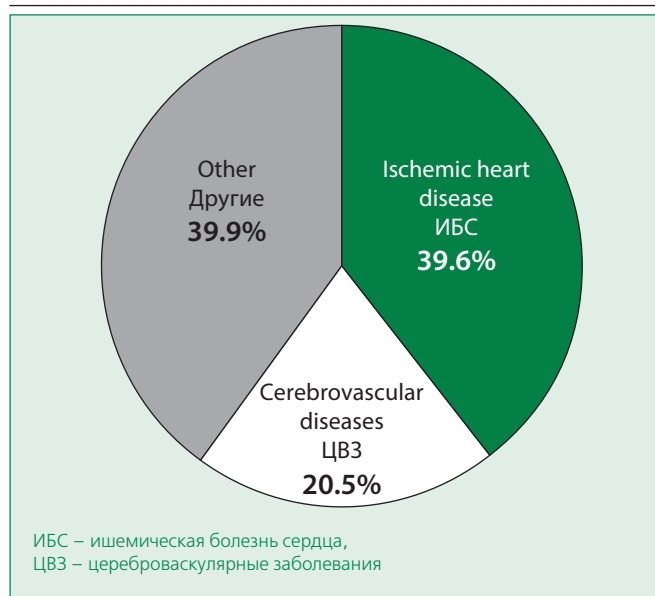


Figure 3. Structure of economic burden of CVD by disease groups (%)

Рисунок 3. Структура экономического ущерба от ССЗ по группам заболеваний (%)

common approach with the study of both the direct costs of the health care system and the losses in the economy caused by the decline in labor productivity [7]; although the number of components included in the analysis may vary depending on the methodology and availability of data.

Economic burden of the CVD in the RF in 2016 amounted to 2.7 trillion R , which is equivalent to 3.2% of the RF GDP in 2016. The previous analysis showed that in 2009 the economic burden of the CVD was 1.1 trillion R or 2.8% of GDP in the analyzed year. The methodology of this study was somewhat different from the analysis performed in 2009 [1]. So, in 2009 the costs of the outpatient medical treatment were included in the analysis as the part of direct costs, and in this study they were not included (due to the lack of data for 2016, and also because, with the exception of the proportion of people on concessional medicines, this is not the health care system's costs, but the personal funds of patients). Also in 2009, the costs for percutaneous coronary interventions (PCI) in acute coronary syndrome were calculated separately, because at that time they were considered as high-tech medical care group; and in 2016, the PCI was already included into the Compulsory Health Insurance (CHI) program for MI, therefore, these costs were not calculated separately. In 2016, the methodology for determining economic losses from premature mortality changed: PYLL was calculated to the upper limit of the economically active age (72 years), considering the employment ratio of each 5-year age group, and in 2009 – to the working age limit. At the same time, in 2016 the approach of calculating the net present value of future losses was applied. These differences in methodology determined a somewhat larger

хотя количество компонентов, включенных в анализ, может варьироваться в зависимости от методологии и доступности данных.

Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2016 г. составил 2,7 трлн R , что эквивалентно 3,2% ВВП РФ в 2016 г. Ранее проведенный анализ показал, что в 2009 г. экономический ущерб от ССЗ составил 1,1 трлн R , или 2,8% ВВП анализируемого года. Методология настоящего исследования несколько отличалась от анализа, выполненного в 2009 г. [1]. Так, в 2009 г. затраты на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе включали в анализ в составе прямых затрат, а в настоящем исследовании – нет (из-за отсутствия данных за 2016 г., а также из-за того, что за исключением доли лиц, находящихся на льготном лекарственном обеспечении, это затраты не системы здравоохранения, а личные средства пациентов). Также в 2009 г. отдельно учитывали затраты на чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) при остром коронарном синдроме, которые на тот период оплачивались по высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП); а в 2016 г. ЧКВ уже включены в тариф обязательного медицинского страхования при ИМ, поэтому отдельно эти затраты на рассчитывали. В 2016 г. несколько изменилась методология определения экономических потерь от преждевременной смертности: ПГПЖ рассчитывали до верхней границы экономически активного возраста (72 года) с учетом коэффициента занятости населения в каждой 5-летней возрастной группе, а в 2009 г. – до границы трудоспособного возраста. В то же время в 2016 г. использован подход расчета чистой приведенной стоимости будущих потерь. Эти различия в методологии определили несколько большую долю потерь в экономике в 2016 г. по сравнению с 2009 г. Однако, несмотря на некоторые методологические различия, результаты анализа 2009 г. и 2016 г. могут быть в целом сравнены между собой. На основании этого сопоставления можно сделать вывод о том, что экономический

share of economic losses in 2016 compared to 2009. However, despite some methodological differences, the results of the analysis of the years 2009 and 2016 can be compared in general. Based on this comparison, we can make the conclusion that the economic impact of CVD in the RF for 7 years has grown, which is expected and is due to both the growth of tariffs for medical assistance and GDP growth, despite the decline in CVD mortality over the years. The burden of CVD to GDP in 2009 and 2016 is similar ~ 3%.

The economic impact of CVD in the USA in 2012, according to Mozaffarian D. et al. amounted to \$316.6 billion, in which almost half – the direct costs of the health care system (\$193.1 billion). The analysis also included the costs of medicines, medical home care; the economic losses due to premature deaths amounted to \$123.5 billion, so their share in the burden structure was less than the share of direct costs of the health care [6]. In India, which by the size of the population is steadily catching up with China, the direct costs of the health care system for the CVD in 2004 amounted to only \$10.2 billion. [10]. In India in 2015 indirect losses in the economy because of CVD due to the decline in labor productivity amounted to \$1.96 billion. [23]. In Serbia, in 2009, the volume of the economic losses due to the CVD was €400 million and 1.8% of GDP [24].

In one of the latest studies conducted in 6 countries in Europe with the largest economies (France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom), the economic impact of CVD amounted to €102.1 billion in 2014, which is comparable to the annual GDP of a country like Hungary. [7]. The direct costs of the health care system amounted to €81.1 billion (70-80% of the total burden in the analyzed countries). The second largest component was the losses due to premature mortality (€19.6 billion); indirect economic losses associated with the incidence of diseases amounted to €1.4 billion.

In the previous study carried out throughout the European Union in 2004, the total economic loss amounted to €169 billion, the share of health care system costs was 61% [4].

Thus, in the RF the structure of the economic burden of CVD is different from the results of studies carried out in Western countries. In our country the losses in the economy predominate, and the share of the health system costs is substantially less. In the European countries and in the USA the health care system costs predominate [6,7]. These differences may arise partly due to a difference in methodology, but, at the same time, there are certainly real differences in the structure of economic burden due to unequal

ущерб от ССЗ в РФ за 7 лет вырос, что ожидаемо и обусловлено как ростом тарифов на медицинскую помощь, так и ростом ВВП, несмотря на наблюдавшееся за эти годы снижение смертности от ССЗ. Сопоставление с ВВП ущерба от ССЗ 2009 г. и 2016 г. дает схожий результат ~3%.

Экономический ущерб от ССЗ в США в 2012 г. по данным Mozaffarian D. и соавт. составил \$316,6 млрд, в котором почти половина – прямые затраты системы здравоохранения (\$193,1 млрд). В анализ были включены также затраты на медикаментозные препараты, медицинское обслуживание на дому, а потери в экономике в связи с преждевременной смертностью составили \$123,5 млрд, т.е. их доля в структуре ущерба была меньше, чем доля прямых затрат системы здравоохранения [6]. В Индии, которая по численности населения неуклонно догоняет Китай, прямые затраты системы здравоохранения на ССЗ в 2004 г. составили всего \$10,2 млрд [10]. Непрямые потери в экономике от ССЗ вследствие снижения производительности труда в Индии в 2015 г. составили \$1,96 млрд [23]. В Сербии величина экономического ущерба от ССЗ составила €400 млн и 1,8% ВВП в 2009 г. [24].

В одном из последних исследований, проведенном в 6 странах Европы с наибольшими экономиками (Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция и Великобритания), экономический ущерб от ССЗ составил в 2014 г. €102,1 млрд, что сопоставимо с годовым ВВП такой страны, как Венгрия [7]. Прямые затраты системы здравоохранения составили €81,1 млрд (70-80% всего ущерба по анализируемым странам). Вторым по объему компонентом оказались потери в связи с преждевременной смертностью (€19,6 млрд), непрямые потери в экономике, связанные с заболеваемостью, составили €1,4 млрд.

В предыдущем исследовании, выполненном во всем Европейском регионе в 2004 г., общий экономический ущерб составил €169 млрд, доля затрат системы здравоохранения – 61% [4].

Таким образом, структура экономического ущерба от ССЗ по результатам исследований, выполненных в РФ, отличается таковой по результатам исследований, выполненных в западных странах. В нашей стране преобладают потери в экономике, а доля затрат системы здравоохранения существенно меньше. В Европейских странах и США преобладают затраты системы здравоохранения [6,7]. Эти различия могут быть частично обусловлены разницей в методологии, но, вместе с тем, безусловно – реально существующими отличиями в структуре ущерба вследствие неодинаковых уровней преждевременной смертности и финансирования системы здравоохранения. В структуре экономического ущерба от ССЗ в РФ по группам заболеваний преобладают затраты, ассоциированные с ИБС (40%). Аналогичные данные получены в исследованиях в Европейском регионе и Великобритании [4,8,25]

levels of premature mortality and health care system financing. In the structure of the economic losses from CVD in the RF, the IHD associated costs (40%) prevail among the groups of diseases. Similar results were obtained in studies in Europe and the United Kingdom. [4,8,25]

Limitations of the study

1. The analysis does not include all possible components of direct costs (costs of the outpatient drug treatment) and losses in the economy (for example, presenteeism – the decline in labor productivity due to illness during the presence at work).
2. Some of the economic burden components are accounted for partially (calls to the EAS have been considered only in the part that resulted in hospitalization (Form 14), disability-related losses were considered only in terms of primary disability).

Conclusion

In the RF in 2016 the economic burden of CVD amounted to 2.7 trillion ₽, which is equivalent to 3.2% of GDP in 2016. The structure of the economic burden (over 90%) is dominated by economic losses caused by premature mortality of people of economically active age.

The data confirming the significant economic burden is a weighty argument in favor of increasing the investment in the prevention and treatment of CVD. Such investments will have a significant economic effect in the long term and will contribute not only to improving the health of the population, but also to economic growth.

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

Ограничения исследования

1. В анализ включены не все возможные компоненты прямых затрат (затраты на медикаментозную терапию на амбулаторном этапе) и потерь в экономике (например, презентеизм – снижение производительности труда вследствие заболевания при присутствии на рабочем месте).
2. Часть компонентов ущерба учтены частично (вызовы СМП учтены только те, которые завершились госпитализацией (форма 14), потери в связи с инвалидностью учтены только в части первичного выхода на инвалидность).

Заключение

Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2016 г. составил 2,7 трлн ₽, что эквивалентно 3,2% ВВП 2016 г. В структуре ущерба (свыше 90%) преобладают потери в экономике, обусловленные преждевременной смертностью лиц экономически активного возраста.

Данные о столь значимом экономическом ущербе – весомый аргумент в пользу увеличения инвестиций в профилактику и лечение ССЗ. Такие инвестиции окажут значимый экономический эффект в долгосрочном периоде и будут способствовать не только улучшению здоровья населения, но и экономическому росту.

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

References / Литература

1. Oganov R.G., Kontseva 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.) [Оранов 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].
2. Saygıtoğlu R.T., Çulok A.A. Cardiovascular diseases in the context of Russia's long-term socio-economic development priorities. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2015;70(3):286-99. (In Russ.) [Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(3):286-99]. doi:10.15690/vramn.v70i3.13243.
3. Virtanen M., Ervasti J., Mittendorfer-Rutz E., Lallukka T. et al. Work disability before and after a major cardiovascular event: A ten-year study using nationwide medical and insurance registers. Scientific Reports. 2017;7(1):1142. doi:10.1038/s41598-017-01216-2.
4. Leal J., Luengo-Fernández R., Gray A. et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006;27(13):1610-1619. doi:10.1093/eurheartj/ehi733.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Status for the prevention of cardiovascular events. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta94>. Checked by Mar 24, 2018.
6. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
7. Centre for Economics and Business Research. The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European economies. London: CERB; 2014.
8. Tuppin P., Rivière S., Rigault A. et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Archives of Cardiovascular Diseases. 2016;109(6-7):399-411. doi:10.1016/j.acvd.2016.01.011.
9. Yang L., Wu M., Cui B., Xu J. Economic burden of cardiovascular diseases in China. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2008;8(4):349-356. doi:10.1586/14737167.8.4.349
10. Srivastava A., Mohanty S.K. Age and Sex Pattern of Cardiovascular Mortality, Hospitalisation and Associated Cost in India. PLoS One. 2013;8(5):e62134. doi:10.1371/journal.pone.0062134.
11. Walker I.F., Garbe F., Wright J. et al. The Economic Costs of Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Associated Complications in South Asia: A Systematic Review. Value in Health Regional Issues. 2018;15:12-26. doi:10.1016/j.vhri.2017.05.003.
12. Government Decision № 1382 of 19 December 2015 «On the Programme of State guarantees for providing citizens of the Russian Federation with free medical care for 2016». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191018/. Checked by Feb 08, 2018. (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 г.». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191018/. Проверено 08.02.2018].
13. Federal State Statistics Service. Public Health in Russia. 2017: Statistical Bulletin. M.: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017].
14. Government Decision N 220 of 22 March 2014 "On the adoption of the indexation factor of social pension since 1 April 2014". Available at: <http://base.garant.ru/70622990/#ixzz54L3z5Rlz>. Checked by: Jan 16, 2018. (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 22 марта 2014 г. N 220 «Об утверждении коэффициента индексации с 1 апреля 2014 г. социальных пенсий». Доступно на: <http://base.garant.ru/70622990/#ixzz54L3z5Rlz>. Проверено: 16.01.2018].
15. Letter No. 11-7 / 10 / 2-8080 of the Ministry of Health of the Russian Federation, ФФОМС № 13572 / 26-2 / and on 21.11.2017 "On methodological recommendations on how to pay for medical care from the means of compulsory medical insurance". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283654/. Checked by: Jan 16, 2018. (In Russ.) [Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-8080, ФФОМС № 13572/26-2/и от 21.11.2017 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283654/. Проверено: 16.01.2018].
16. The average size of pensions for disabled persons registered in the system of the Russian Federation pension fund. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/#. Checked by: Jan 16, 2018. (In Russ.) [Средний размер назначенных пенсий инвалидов, состоящих на учете в системе пенсионного фонда Российской Федерации (по состоянию на 1 января)]. Доступно на: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/# Дата последнего обновления: 14.09.2017. Проверено: 16.01.2018].
17. Statistical Bulletin Labor and Employment in Russia. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) Труд и занятость в России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017].
18. WHO. Mortality Database 2014. Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/. Checked by Jan 10, 2018.
19. Russian database on fertility and mortality. Available at: http://demogr.nes.ru/demogr_indicat/data_description. Checked by: Jan 16, 2018. (In Russ.) [Российская база данных по рождаемости и смертности (РосБРИС). Доступно на: http://demogr.nes.ru/demogr_indicat/data_description. Проверено: 16.01.2018].
20. Government Decision №192/323н/45н/113 of 10 April 2012 "On the approval of the methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of the population". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129302/. Checked by: Jan 16, 2018. (In Russ.) [Приказ Министерства экономического развития РФ, Минфина РФ и Федеральной службы государственной статистики от 10 апреля 2012 г. №192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129302/. Проверено: 16.01.2018].
21. Muka T., Imo D., Jaspers L. et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review. European Journal of Epidemiology. 2015;30(4):251-77. doi:10.1007/s10654-014-9984-2.
22. Arah O.A., Westert G.P., Delnoij D.M. et al. Health system outcomes and determinants amenable to public health in industrialized countries: A pooled, cross-sectional time series analysis. BMC Public Health. 2005;5(81):1-10. doi:10.1186/1471-2458-5-81.
23. Abegunde D.O., Mathers C.D., Adam T. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet. 2007;370(9603):1929-38. doi:10.1016/S0140-6736(07)61696-1.
24. Lakić D., Tasić L., Kos M. Economic burden of cardiovascular diseases in Serbia. Vojnosanitetski Pregled. 2014;71(2):137-43. doi:10.2298/VSP1402137L.
25. Luengo-Fernández R., Leal J., Gray A., Petersen S., Rayner M. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. Heart. 2006; 92(10):1384-9. doi:10.1136/hrt.2005.072173.

About the Authors:

Anna V. Kontseva – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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

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

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

Mihail B. Khudyakov – Leading Engineer, 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

Сведения об авторах:

Концевая Анна Васильевна – д.м.н., первый зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ПМ

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

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

Имаева Асия Эмверовна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Суворова Евгения Игоревна – м.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Худяков Михаил Борисович – ведущий инженер лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией

Сергей Кенсаринович Зырянов¹, Алексей Евгеньевич Чеберда^{2*},
Дмитрий Юрьевич Белоусов²

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

² ООО «Центр фармакоэкономических исследований»
Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 4-5-129

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой значимую социальную и экономическую проблему. Клинические исследования показали высокую эффективность препарата сакубитрил/валсартан в терапии пациентов с ХСН, в особенности – в плане уменьшения числа госпитализаций, снижения смертности и благоприятного влияния на течение коморбидного сахарного диабета (СД). Однако вопрос о фармакоэкономических свойствах препарата в условиях Российской Федерации остается открытым, что и стало предметом данного исследования.

Цель. Фармакоэкономический анализ терапии ХСН с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в сравнении с рутинной практикой лечения заболевания у пациентов с СД 2 типа и непереносимостью ингибиторов АПФ в условиях российского здравоохранения.

Материал и методы. Для проведения фармакоэкономического анализа на основании существующих стандартов и российской клинической практики была построена модель Маркова. Число симулируемых пациентов в каждой моделируемой группе составило 1000 человек для анализа «затраты-эффективность» и 27 451 – для анализа влияния на бюджет. Симулируемые пациенты имели непереносимость ингибиторов АПФ и диагноз СД 2 типа. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучались эффективность, безопасность и переносимость комплекса сакубитрил/валсартан в сравнении с рутинной практикой. Горизонт исследования составил 3 года. На основании существующих стандартов была выполнена оценка использования ресурсов здравоохранения. На основании результатов моделирования был выполнен анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет. В качестве критерия эффективности был выбран показатель «количество добавленных лет жизни с поправкой на качество» (QALY). Устойчивость результатов была проверена путем однофакторного анализа чувствительности.

Результаты. Была проведена оценка затрат на лечение и расчета количества QALY для обеих симулируемых групп. Далее на основании этой информации произведен расчет показателя «затраты-эффективность». Данный показатель составил 301 145,7 руб для комплекса сакубитрил/валсартан, и 510 621,0 для рутинной практики, что указывает на фармакоэкономическое превосходство комплекса сакубитрил/валсартан (меньшая величина показателя CER соответствует большей эффективности затрат). Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что использование комплекса сакубитрил/валсартан за 3 года обеспечивает снижение бюджетного бремени более чем на 220 000 руб на каждого пациента, что означает экономию более 6 млрд руб на всю популяцию. При проведении анализа чувствительности было установлено, что полученный результат выдерживает колебания цены на препарат в пределах 25% стоимости, что говорит о устойчивости расчетов.

Заключение. Полученные результаты указывают на фармакоэкономическую целесообразность применения схем с использованием сакубитрил/валсартан при терапии ХСН у пациентов с СД 2 типа и непереносимостью иАПФ в условиях российской практики. Включение препарата сакубитрил/валсартан в программу обеспечения отдельных категорий граждан является экономически обоснованным, так как позволяет снизить риск смерти и госпитализации у пациентов с ХСН и существенно сократить расходы бюджета здравоохранения.

Ключевые слова: сакубитрил/валсартан, ХСН, сердечная недостаточность, диабет, фармакоэкономика, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет.

Для цитирования: Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(2):167-175. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-167-175.

Pharmacoeconomic Analysis of Chronic Heart Failure Drug Therapy in Patients with Comorbid Conditions

Sergey K. Zyryanov¹, Alexey E. Cheberda^{2*}, Dmitry Yu. Belousov²

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

² LLC "Center for Pharmacoeconomics Research". Moskvorechye ul. 4-5-129, Moscow, 115522 Russia

Chronic heart failure (CHF) is a severe condition representing a significant social and economic burden. Results of clinical studies have shown high efficacy of sacubitril/valsartan in treating CHF, especially in terms of reducing hospitalization rates, mortality and favorable effect on course of comorbid diabetes type 2. However, the pharmacoeconomic properties of this drug in the context of Russian healthcare system remain unexplored and are the subject of current research effort.

Aim. To perform pharmacoeconomic analysis of CHF therapy with supramolecular sacubitril/valsartan complex compared to routine therapy in patients with diabetes type 2 and ACE inhibitor intolerance within context of Russian healthcare system.

Material and methods. A Markov model based on Russian Standards of treatment and clinical practice results was built. Cost-effectiveness analysis was done by comparing two patient groups of 1000 people each. Budget impact analysis required 27,451 simulated patients.

Randomized controlled clinical trials results of sacubitril/valsartan vs. routine practice were used as source of efficacy and safety data. Time horizon was set at 3 years. Quality Adjusted Life Years (QALY) were used as effectiveness. Single-factor sensitivity analysis (SA) was used to ensure the results are robust to changes in market situation.

Results. Cost-effectiveness ratio for sacubitril/valsartan is 301,145.7 rub. per QALY while cost-effectiveness ratio for routine practice is 510,621 rub. per QALY that indicates pharmacoeconomic superiority of sacubitril/valsartan (smaller cost-effectiveness ratio corresponds to higher efficiency).

Budget impact analysis results indicate that during three years, in case of sacubitril/valsartan usage budgetary burden can be reduced by more than 220,000 rubles per patient and leads to savings of more than six billion rubles in terms of the whole population. Sensitivity analysis has confirmed the robustness of results.

Conclusion. These results indicate benefits of sacubitril/valsartan using for CHF patients with type 2 diabetes and ACE inhibitor intolerance and justify inclusion of this drug into reimbursement lists that allow to reduce risk of hospitalization, lethal outcomes and budget of healthcare system.

Keywords: sacubitril/valsartan, heart failure, diabetes, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

For citation: Zyryanov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.Y. Pharmacoeconomic Analysis of Chronic Heart Failure Drug Therapy in Patients with Comorbid Conditions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):167-175 (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-167-175.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): aecheberda@healthconomics.ru

Received / Поступила: 07.03.2018

Accepted / Принята в печать: 13.03.2018

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет значимую социальную и экономическую проблему для российской системы здравоохранения в связи с существенным влиянием на качество и продолжительность жизни большого числа больных и экономическим бременем как в Российской Федерации (РФ), так и за рубежом [1-4].

Общие затраты на терапию ХСН в РФ могут достигать 295 млрд руб ежегодно, из которых до 184 млрд приходится на затраты, связанные с госпитализацией [5], что мало отличается от зарубежной практики, где расходы, связанные с госпитализацией пациентов с ХСН, могут достигать 3/4 всех затрат на терапию этих пациентов [6]. По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН распространенность ХСН в РФ составляет 7%, при этом систолическая дисфункция левого желудочка была зарегистрирована у 43,2% пациентов с ХСН [2, 3, 7, 8]. Заболевание характеризуется тяжелым прогрессирующим течением с частыми, требующими госпитализации декомпенсациями [9], и неблагоприятным прогнозом (смертность среди больных ХСН в течение первого года достигает 30% [8, 10]). Адекватная фармакотерапия позволяет существенно снизить смертность пациентов и улучшить их качество жизни [11].

До недавнего времени фармакотерапия заболевания ограничивалась давно известным набором препаратов, не менявшимся на протяжении десятилетий (антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ [иАПФ], антагонисты минералокортикоидных рецепторов в качестве основы терапии, а также диуретики, инотропные препараты и др.). Эта ситуация изменилась с выходом на рынок надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан [12]. Препарат обладает новым механизмом действия, связанным с одновременным блокированием рецепторов ангиотензина II 1-го типа валсартаном и ингибированием активности неприлизина за счет активного метаболита сакубитрила (вещество LBQ657). Данные эффекты являются взаимодопол-

няющими, одновременно обеспечиваются увеличение уровня натрийуретических и других вазоактивных пептидов (обычно расщепляемых неприлизином) и подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13]. Данный препарат хорошо зарекомендовал себя в ходе обширного РКИ PARADIGM-HF [14-16] в рамках терапии ХСН со сниженной фракцией выброса, показав при этом интересные результаты у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В частности, было показано, что к концу первого года лечения в группе «рутинной терапии» наблюдалось 5,5% пациентов, требующих пожизненной инсулинотерапии, а в группе сакубитрила/валсартана – 3,8% ($p=0,025$), при этом к третьему году разница была 13,3% против 9,1%, соответственно [17].

В зарубежной практике уже накоплен существенный опыт оценки фармакоэкономических эффектов применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан (подробно изложенный в работе Журавлевой М.В. с соавт. [18]). Объем данных о фармакоэкономических свойствах данного препарата в российской практике (в особенности – среди пациентов, имеющих нарушения метаболизма глюкозы и/или непереносимость терапии ХСН с применением иАПФ), остается ограниченным, что и стало основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: провести фармакоэкономический анализ терапии ХСН с использованием надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан в сравнении с рутинной практикой лечения заболевания у пациентов с СД 2 типа и непереносимостью иАПФ в условиях российского здравоохранения.

Материал и методы

Клинико-экономический анализ проведен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [19], и действующими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ [20, 21]. В работе

использовали такие методы, как оценка затрат, влияния на бюджет и анализ «затраты-эффективность».

Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции интересов бюджета системы здравоохранения РФ.

Основной аудиторией являются терапевты, кардиологи, главные врачи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

С целью проведения клинко-экономического анализа была построена фармакоэкономическая модель. Популяцией, используемой в анализе, были пациенты старше 18 лет, страдающие хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка, СД 2 типа (но не получающие инсулинотерапию) и непереносимостью ингибиторов АПФ. В анализе «затраты-эффективность» в каждой моделируемой альтернативной группе было по 1000 больных, в анализе влияния на бюджет – расчетное значение общего числа больных целевой популяции в РФ.

Временной горизонт. Временной горизонт моделирования составил 3 года, что соответствует принятому в РФ плановому периоду для проектирования Федерального бюджета [22]. Также представлены данные на первый год моделирования.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: подборка РКИ, мета-анализов, клинических обзоров в рецензируемой литературе, посвященных эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив, найденных в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, elibrary.ru по ключевым словам «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «heart failure», «sacubitril», «valsartan», «chronic» и другим.

С целью максимального приближения данного исследования к условиям отечественного здравоохранения в работе использованы данные о влиянии препарата сакубитрил/валсартан на частоту госпитализаций и вызовов скорой помощи в условиях российской практики [23].

В качестве критерия эффективности было выбрано количество добавленных лет жизни с поправкой на качество (QALY – quality adjusted life years). При этом ввиду того, что целевая популяция пациентов имеет непереносимость иАПФ, были учтены имеющиеся в литературе данные об отсутствии статистически значимой разницы в плане эффективности и безопасности между терапией ХСН, основанной на иАПФ, и терапией ХСН, основанной на блокаторах рецепторов ангиотензина (БРА) [24,25], которая применяется у пациентов с непереносимостью иАПФ [26, 27]. Источником информации о качестве жизни в случае госпитализации и в рамках амбулаторного лечения послужили данные исследования SHIFT [28] с учетом

распределения по классу NYHA из исследования PARADIGM-HF [15].

Вероятности возникновения клинически значимых событий и относительные риски для нужд моделирования в пересчете на 1 мес приведены в табл. 1.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа сравнивались следующие терапевтические альтернативы:

- рутинная практика терапии ХСН на основе БРА, включенных в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и Федеральный льготный перечень для Обеспечения Необходимыми Лекарственными Средствами (ОНЛС) [32];
- терапия ХСН с использованием препарата сакубитрил/валсартан в дозе 200 мг 2 раза в день, что соответствовало режиму терапии в рамках PARADIGM-HF [14 - 16].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Расчет затрат в модели проводился в отношении прямых медицинских затрат, ассоциированных с терапией ХСН. При этом считалось, что между группами нет разницы в отношении терапевтических вмешательств, за исключением назначения описанных выше препаратов. Таким образом, затраты, связанные с терапевтическими вмешательствами, описанными в Клинических рекомендациях КР156 «Хроническая сердечная недостаточность» [26], но не связанными с

Table 1. Probabilities of occurrence and relative risks of clinically significant events per month

Таблица 1. Вероятности наступления и относительные риски клинически значимых событий в расчете на 1 мес

Событие	Вероятность возникновения	Источник данных
Вероятность немедленного перевода в ОРИТ	0,1	[29]
Вероятность смерти, в ходе общетерапевтической госпитализации	0,037	[30]
Вероятность смерти, в ходе госпитализации в ОРИТ	0,11	[31]
Вероятность смерти, по иным причинам	0,00086	[15]
Вероятность смерти, связанной с сердечно-сосудистыми нарушениями	0,0089	[15]
Регоспитализация, рутинная терапия	0,199	[14]
Регоспитализация, сакубитрил/валсартан	0,088	[14]
Госпитализация, рутинная терапия	0,3	[23]
Потребность в услугах скорой помощи без госпитализации, рутинная терапия	0,3	[23]
Госпитализация, сакубитрил/валсартан	0,1	[23]
Потребность в услугах скорой помощи без госпитализации, сакубитрил/валсартан	0,1	[23]
Относительный риск потребности в ОРИТ	0,82	[16]
Относительный риск смертельных исходов	0,84	[15]
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии		

назначением БРА либо сакубитрила/валсартана, были равны и учету не подлежали. Стоимость смертельного исхода, вызова скорой медицинской помощи, госпитализации и проведения лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оценивалась на основании тарифов на медицинские услуги, утвержденных Тарифным соглашением на оплату медицинской помощи, оказываемой по программе ОМС г. Москвы на 2018 г. [33].

Стоимость одного эпизода обычной госпитализации при ХСН составила 52 097,71 руб, стоимость одного эпизода госпитализации в ОРИТ составила 100 097,71 руб. Расчет осуществлялся, исходя из консервативного допущения, что интенсивная терапия проводилась в течение 3 дней [34], и включал также полноценную госпитализацию после достижения улучшения состояния пациента. Стоимость услуг скорой медицинской помощи в случае обострения ХСН составила 4489,65 руб. Стоимость препаратов в рамках рутинной практики с использованием БРА оценивалась на основании данных по закупкам в бюджетных каналах в 2017 г. из информационной системы (<http://zakupki.gov.ru>) для препаратов лозартана (как единственного БРА, входящего в ЖНВЛП и ОНЛС). При этом учитывались и воспроизведенные лекарственные препараты, что является консервативным подходом в отношении цены применяемых в рамках рутинной практики средств, и точнее отражает реальную российскую практику. Стоимость препарата сакубитрил/валсартан была основана на данных реестра предельных отпускных цен лекарственных препаратов (<http://grls.rosminzdrav.ru>), и с учетом налога на добавленную стоимость 10% и оптовой надбавки 10% составила 2335 руб за 1 упаковку (200 мг; 28 таблеток). Стоимость 1 года инсулинотерапии была рассчитана на основании средней стоимости всех препаратов инсулина по данным информационной системы (<http://zakupki.gov.ru>) и минимальной суточной дозы, приводимой в литературе, и составившей 40 ЕД [35]. При этом стоимость года инсулинотерапии составила 14 410 руб на пациента (1200,8 руб в мес). В качестве стоимости смертельного исхода использовалась стоимость аутопсии второй категории сложности, которая, в соответствии с Тарифным соглашением на оплату медицинской помощи, оказываемой по программе ОМС г. Москвы на 2018 г., составляет 7173,38 руб [33].

Обзор клинико-экономической модели. Для нужд проведения настоящего исследования была построена модель Маркова. Поскольку данные литературы указывают на наличие влияния сакубитрила/валсартана на вероятность наступления потребности в постоянном проведении инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, в модели имелись промежуточные состояния для регистрации наступления зависимости от

инсулина. Упрощенная визуализация модели представлена на рис. 1.

В модели имелось одно абсорбирующее состояние (состояние, из которого переход в другие состояния невозможен), в качестве данного состояния выступала «смерть». Длина цикла Марковской модели составила 1 мес, при этом затраты непосредственно на сами препараты для 1 пациента в расчете на 1 цикл модели составили 5003,6 руб для комбинации сакубитрил/валсартан, и 219,84 руб для рутинной практики.

Наступление зависимости от инсулина считалось возможным при всех состояниях пациента, кроме состояния смерти, вероятность наступления зависимости от инсулина была рассчитана на основании Seferovic с соавт. [17]. При этом считалось, что пациенты уже получают максимально адекватную терапию в отношении нарушений метаболизма глюкозы, и на вероятность инсулинозависимости влияет только разница между сравниваемыми терапевтическими альтернативами. Под «регоспитализацией» понималась повторная госпитализация в течение 30 и менее дней с момента первичной госпитализации, вероятность данного события оценивалась на основании работы Desai с соавт. [14]. Вероятность того, что пациент будет переведен в ОРИТ непосредственно после госпитализации, была основана на данных Safavi с соавт. [29], и составила 10%. Также в работе были учтены относительные риски госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи, не потребовавших госпитализации. Для оценки влияния сравниваемых альтернатив на эти показатели использовались данные российской практики [23]. Смертность оценивалась на основании данных PARADIGM-HF [14-16] и данных о смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью в рамках обычной госпитализации [30] и в рамках интенсивной терапии [31]. Учет относительных рисков смертельного исхода осуществлялся на основании данных PARADIGM-HF [15,16].

Ключевые допущения модели

- Вероятность наступления потребности в инсулинотерапии обуславливается только свойствами сравниваемых терапевтических альтернатив (пациенты получают адекватную терапию нарушений углеводного обмена).
- Общетерапевтические госпитализации не превышают по продолжительности 30 дней.
- После терапии в ОРИТ пациенты проходят полноценную общетерапевтическую госпитализацию в контексте обострения ХСН в рамках того же цикла.
- В ходе госпитализации пациенты получают дозу БРА, стоимость которой входит в стоимость госпитализации.
- При расчете стоимости рутинной практики учитываются воспроизведенные лекарственные препараты.

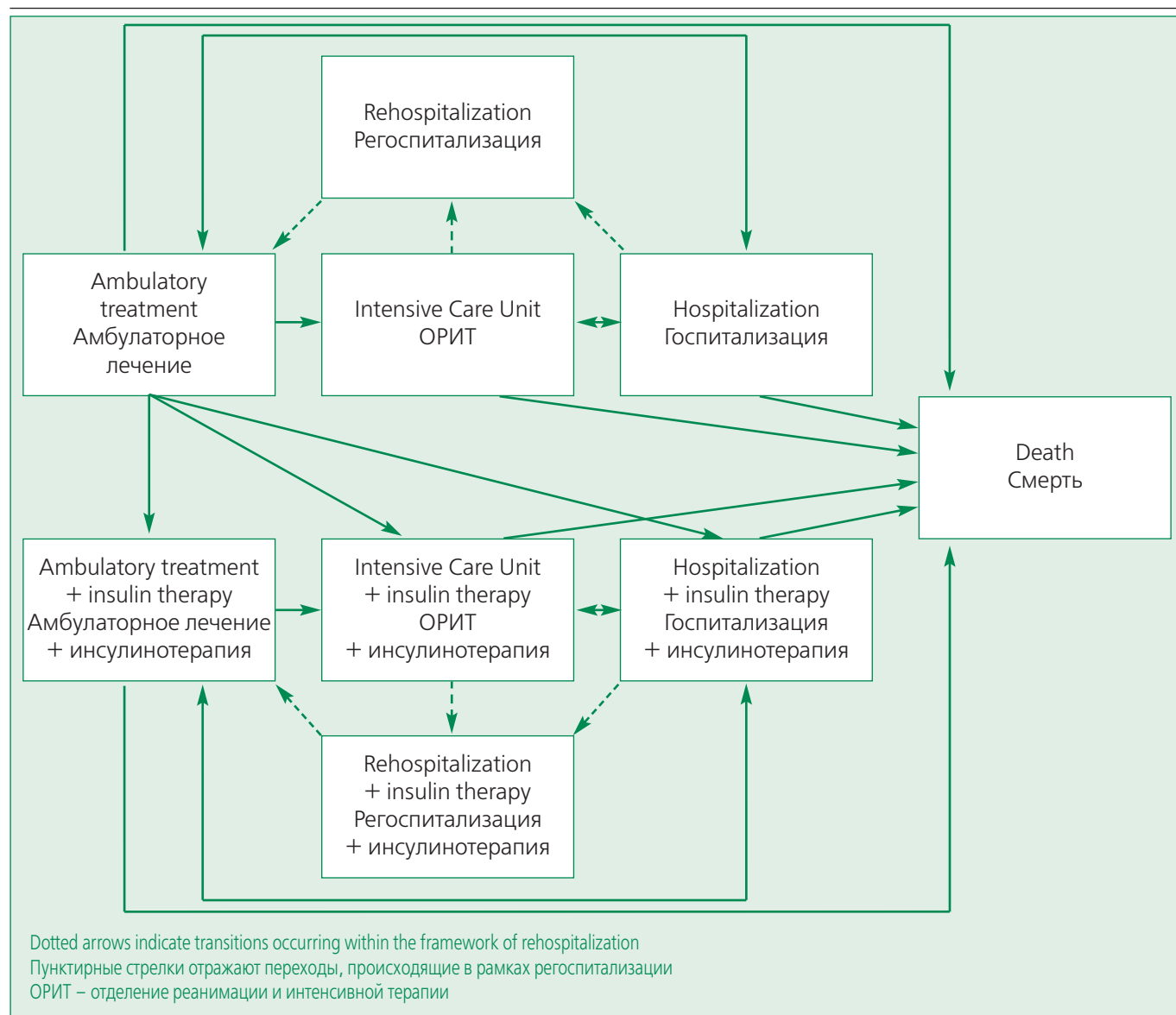


Figure 1. Simplified representation of the Markov model
Рисунок 1. Упрощенное представление Марковской модели

На основании моделирования был проведен ряд анализов.

Анализ «затраты-эффективность». Анализ «затраты-эффективность» – тип клинко-экономического анализа, при котором проводят сравнение затрат (в денежных единицах) и последствий (в нашем случае – это число добавленных лет качественной жизни – quality adjusted life years – QALY) применения двух и более лекарственных препаратов [20].

Анализ влияния на бюджет. Анализ влияния на бюджет осуществлялся в соответствии с методологией, описанной в «Методических рекомендациях ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» [21].

Для оценки влияния на бюджет был построен аналитический сценарий продолжительностью 3 года, в

ходе которого сравнивалось бюджетное бремя системы здравоохранения, связанное только с прямыми медицинскими затратами на терапию ХСН. Данный период времени был выбран вследствие того, что и Федеральный бюджет РФ, и бюджет Федерального фонда ОМС также строятся, исходя из планового периода в 3 года [22,36].

Проведен расчет популяции пациентов в РФ, страдающих ХСН III-IV функционального класса (ФК) (т.к. у них наиболее часто встречается СД [37]), имеющих систолическую дисфункцию, страдающих диабетом 2 типа и получающих БРА (имеющих противопоказания к назначению иАПФ).

Для оценки популяции были использованы данные о численности пациентов с ХСН III-IV ФК, которая составила 2,4 млн человек [27]. Далее была выделена субпопуляция пациентов с СД 2, численность которой составила 17,5% [37], т.е. 420 000 человек. После

этого выделены пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка [38], численность группы составила 180 600 человек. Из данной популяции выделены пациенты с непереносимостью иАПФ (требующие назначения БРА, либо комплекса сакубитрил/валсартан) [39]. В результате размер популяции для нужд проведения ВИА составил 27 451 человек.

Далее проводился расчет прямых медицинских затрат на лечение каждой альтернативной группы пациентов с учетом клинических результатов их использования.

Анализ чувствительности. Проведен однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены сакубитрила/валсартана путем последовательного увеличения цены на 25% с шагом в 5%.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, нежелательных явлений и результатов производилось с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5% в год [19, 40, 41].

Прочее. Все расчеты выполнены в ценах за 2017 г. в национальной валюте Российской Федерации (рубли). Все расчеты произведены в MS Excel (Microsoft Inc., США), доступны и прозрачны для анализа.

Результаты

Структура прямых медицинских затрат на лечение каждой терапевтической группы сравнения представлена в табл. 2.

Как видно из полученных результатов, использование сакубитрила/валсартана позволяет существенно снизить затраты бюджета за счет значимого сокращения госпитализаций и снижения потребности в инсулинотерапии ввиду влияния препарата на вероятность возникновения потребности в инсулине. Итоговое снижение прямых медицинских затрат за 3 года при использовании сакубитрила/валсартана достигает 30,6%, что для каждой тысячи больных составляет более 220 млн руб.

Результаты анализа «затраты-эффективность» представлены в табл. 3.

Согласно существующей фармакоэкономической практике [19, 40, 42] доминирующим считается препарат, обладающий наименьшим показателем «затраты-эффективность». Как видно из данных, представленных в табл. 3, сакубитрил/валсартан демонстрирует меньшую стоимость достижения единицы эффективности. В сочетании с тем фактом, что он также сопряжен с непосредственным уменьшением прямых затрат, это позволяет говорить о том, что сакубитрил/валсартан является доминирующей терапевтической альтернативой, приводящей к экономии финансов.

Результаты анализа влияния на бюджет за 1 и 3 года терапии пациентов представлены в табл. 4. Как видно из представленных данных, применение препарата сакубитрил/валсартан сопряжено с существенным снижением бюджетного бремени. Применение препарата позволяет обеспечить экономию более

Table 2. Direct medical costs for the simulated group of patients for 1 year and for 3 years of therapy

Таблица 2. Прямые медицинские затраты на симулируемую группу пациентов за 1 год и за 3 года терапии

Медицинские услуги	Затраты для группы пациентов, получающих сакубитрил/валсартан (руб) n = 1000	Затраты для группы пациентов на фоне рутинной практики (руб) n = 1000
1 год		
Инсулинотерапия	2 966 832	3 893 317,0
Скорая помощь	9 336 943	24 149 892,6
Госпитализация	49 352 863	110 691 712,0
Потребность в ОРИТ	80 385 422	164 008 331,5
Смерть (аутопсия)	959 492	1 545 428,7
Лекарственная терапия ХСН	46 966 819	1 503 149,06
ИТОГО	189 968 371	305 791 831,2
Разница затрат	-115 823 460 (-37,8%)*	
3 года		
Инсулинотерапия	20 922 013	21 856 922
Скорая помощь	24 122 051	56 725 907,9
Госпитализация	127 124 672	256 975 656,9
Потребность в ОРИТ	217 194 892	397 774 474
Смерть (аутопсия)	2 550 045	3 767 794,01
Лекарственная терапия ХСН	121 735 834	3 574 495,9
ИТОГО	513 649 507	740 675 250,8
Разница затрат	-227 025 744 (-30,6 %)*	

*отрицательное значение указывает на снижение прямых медицинских затрат при использовании сакубитрила/валсартана

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

*отрицательное значение указывает на снижение прямых медицинских затрат при использовании сакубитрила/валсартана
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Table 3. Comparative cost-effectiveness analysis for 1 and for 3 years of therapy
Таблица 3. Сравнительный анализ «затраты-эффективность» за 1 и за 3 года терапии

Параметр	Группа пациентов, получающих сакубитрил/валсартан (n = 1000)	Группа пациентов, получающих рутинную терапию (n = 1000)
1 год		
Прямые медицинские затраты, руб	189 968 371	305 791 831
Эффективность - QALY	656,6	610,9
Показатель «затраты – эффективность», руб за 1 год добавленной жизни с поправкой на качество	289 341,9	500 532,9
3 года		
Прямые затраты, руб	513 649 507,1	740 675 251
Эффективность - QALY	1 705,7	1 450,5
Показатель «затраты – эффективность», руб за 1 год добавленной жизни с поправкой на качество	301 145,7	510 621,0
QALY – quality adjusted life years		

220 000 руб на каждого пациента за три года терапии. В процентном выражении снижение бюджетного бремени достигает 30,6%, что при расчете на популяцию пациентов в РФ, страдающих ХСН III-IV ФК с систолической дисфункцией, страдающих СД 2 типа и получающих БРА (численностью 27 451 человек), позволяет за 3 года добиться экономии бюджетных средств на сумму более 6 млрд руб.

Анализ чувствительности. Для проверки устойчивости результатов моделирования проведен однофакторный анализ чувствительности, который оценивал влияние изменений стоимости препарата на результаты исследования.

Для подтверждения устойчивости результатов текущего анализа гипотетически повысили цену лекарственного препарата сакубитрил/валсартан на 5% с последующим перерасчетом всех выполненных анализов. Процедура повторялась до достижения значения в 25%, либо до возникновения существенных изменений результатов анализа.

Было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат, достигающим 25%, что указывает на их неизменность при возможных колебаниях рыночной среды.

Обсуждение

Следует отметить, что российских фармакоэкономических исследований препарата сакубитрил/валсартан в данном контексте нет, а зарубежные – малорелевантны (фармакоэкономическая практика других стран не может быть однозначно перенесена в условия РФ, т.к. регулирование, финансирование, оценка происходят по-другому, причем даже между странами Евросоюза есть существенная разница).

Основные выводы

- У пациентов с СД2, имеющих в анамнезе непременность иАПФ, применение сакубитрила/валсар-

тана приводит к значимому снижению прямых затрат в сравнении с рутинной схемой терапии ХСН, основанной на использовании БРА.

- Это связано, прежде всего, с существенным снижением затрат на госпитализацию (которые обычно составляют значительную долю затрат на терапию ХСН), а также с уменьшением числа пациентов, у которых развилась потребность в назначении инсулинотерапии.

- Результаты анализа «затраты-эффективность» указывают, что препарат сакубитрил/валсартан является доминирующей терапевтической альтернативой, так как он демонстрирует наименьшую стоимость достижения единицы эффективности.

- Анализ влияния на бюджет указывает на снижение бюджетного бремени при использовании сакубитрила/валсартана, достигающее 30,6%, что в расчете на 27 451 пациентов позволяет за 3 года добиться экономии более 6 млрд руб.

- Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе этой публикации;

- на данный момент объем сведений о долгосрочных клинических показателях сравниваемых препаратов остается ограниченным;

- хотя в исследовании был предпринят существенный объем усилий, направленных на нахождение и использование данных из российской практики, многие элементы модели опираются на зарубежные рандомизированные контролируемые исследования, которые могут не в полной мере отражать особенности российской популяции пациентов и особенности медицинской практики.

Table 4. Budget impact analysis
Таблица 4. Анализ влияния на бюджет

Параметр	Прямые медицинские затраты на 1 пациента в группе получающих сакубитрил/валсартан	Прямые медицинские затраты на 1 пациента в группе получающих рутинную терапию
Затраты за 1 год терапии, руб	189 968	305 792
Разница, руб	-115 823 (-37,8%)*	
Затраты за 3 года терапии, руб	513 650	740 675
Разница, руб	-227 026 (-30,6%)*	
*отрицательное значение указывает на экономию средств при использовании сакубитрила/валсартана		

Заключение

Полученные результаты указывают на фармакоэкономическую целесообразность применения схем с использованием сакубитрила/валсартана при терапии ХСН у пациентов с СД 2 типа и непереносимостью иАПФ в условиях российской практики. Включение препарата сакубитрил/валсартан в программу обеспечения отдельных категорий граждан является экономически обоснованным, так как позволяет снизить риск смерти и госпитализации у пациентов с ХСН, и существенно сократить расходы бюджета здравоохранения.

Конфликт интересов. Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» (код одобрения:

930208/HEOR/A4/03.18/5000) и действующим законодательством РФ. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья написана без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Disclosures. The article was published with the financial support of Novartis Pharma LLC (Russia) in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC (approval code: 930208/HEOR/A4/03.18/5000) and the current legislation of the Russian Federation. According to the agreement with LLC Novartis Pharma, the authors of the article should not have any agreements or financial agreements relating to this article with any third parties, the article was to be written without any help from any third parties.

References / Литература

- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669-78. doi: 10.1001/jama.2011.1474.
- Ageev ET, Belenkov U.N., Fomin I.V. et al. Incidence of chronic heart failure in European part of the Russian Federation – data from EPOCH-HSN study. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2006;7(1):112-5. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(1):112-5].
- Belenkov U.N., Fomin I.V., Mareev V.U. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – data from EPOCH-HSN study (part 2). *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2006;7(3):3-7. (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):3-7].
- Modern problems of medical support of patients with cardiologic diseases (based on results of project for acquisition of data on quality and availability of medical assistance for cardiologic patients). Analytical Note. Moscow: Federal Service of Government Statistics; 2017. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/. Checked on 10.02.2018. (In Russ.) [Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями (по результатам проекта «Получение статистической информации о качестве и доступности медицинской помощи больным кардиологического профиля»). Аналитическая записка. М.: Федеральная служба государственной статистики; 2017. Доступно на: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/. Проверено 10.02.2018].
- Sitnikova M.U. Chronic heart failure: epidemiology and planning perspectives. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2012;6(74):372-6. (In Russ.) [Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;6(74):372-6].
- Butler J., Kallergopoulos A. Worsening heart failure hospitalization epidemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(6):435-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.037.
- Ageev ET, Danielyan M.O., Mareev V.U. et al. Patients with chronic heart failure in Russian outpatient care practice: peculiarities of population, diagnosis and treatment (based on EPOCH-HSN data). *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2004;5(1):1-7. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):1-7].
- Lazarev P.V., Alexandria L.G., Shavarov A.A. Clinical fatal outcome prognosis among patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2013;(2):19-24. (In Russ.) [Лазарев П.В., Александрия Л.Г., Шаваров А.А. Прогноз больничной летальности у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2013;(2):19-24].
- Ramani G.V., Uber P.A., Mehra M.R. Chronic Heart Failure: Contemporary Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(2):180-95. doi:10.4065/mcp.2009.0494.
- Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261.
- Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50. doi:10.1001/jama.292.3.344.
- Fala L. Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Patients with Heart Failure. *American Health & Drug Benefits*. 2015;8(6):330-4.
- Vilela-Martin J.F. Spotlight on valsartan-sacubitril fixed-dose combination for heart failure: the evidence to date. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10:1627-39. doi: 10.2147/DDDT.S84782.
- Desai AS, Claggett BL, Packer M et al. PARADIGM-HF Investigators. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-Day readmission after heart failure hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:241-8 doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.047.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

16. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
17. Seferovic J.P., Claggett B, Seidemann S.B., et al. Effect of sacubitril/valsartan vs enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333–40. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
18. Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofiev A.B. et al. Clinico-economic analysis of use of innovative Sacubitril/valsartan complex for treatment of patients suffering from chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2017;4:282-9. (In Russ.) [Журавлева М.В., Кукек В.Г., Прокофьев А.Б., и др. Клинико-экономический анализ применения инновационного лекарственного препарата сакубитрил/валсартан в лечении пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. *Русский Медицинский Журнал*. 2017;4:282-9].
19. Industry standard "Clinical and economic research. General provisions" Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 27.05.2002 №163 together with the stop 91500.14.0001-2002. Available at: http://www.healtheconomics.com/index.php?Option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104. Checked on 11.02.2018. (In Russ.) [Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002. Доступно на: http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104. Проверено 11.02.2018].
20. Methodical recommendations of FGBU "CECMPS" of the Ministry of Health of Russia for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Available at: <https://rosmedex.ru/25-12-16/>. Checked on 12.10.2017. (In Russ.) [Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Доступно на: <https://rosmedex.ru/25-12-16/>. Проверено 10.12.2017].
21. Methodical recommendations of FGBU "CECMPS" of the Ministry of Health of Russia to assess the impact on the budget as part of the implementation of the Program of state guarantees for free provision of medical care to citizens. Available at: <https://rosmedex.ru/25-12-16/>. Checked on 12.10.2017. (In Russ.) [Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Доступно на: <https://rosmedex.ru/25-12-16/>. Проверено 10.12.2017].
22. The federal law "On the Federal Budget for 2018 and the Planning Period 2019 and 2020" of 05.12.2017 N 362-FZ. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284360/. Checked on 10.12.2017. (In Russ.) [Федеральный закон "О федеральном бюджете на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов" от 05.12.2017 N 362-ФЗ. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284360/. Проверено 10.12.2017].
23. Serenko K.A., Pokrovsky V.E. Preliminary results of research regarding effects of introduction of Sacubitril/valsartan complex on healthcare resource utilization. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;4:53-7. (In Russ.) [Серенко К.А., Покровский В.Е. Предварительные результаты исследования влияния применения надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан на потребление ресурсов системы здравоохранения. *Качественная Клиническая Практика*. 2017;4:53-7].
24. Heran B.S., Musini V.M., Bassett K., et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4 doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
25. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893–906. doi: 10.1056/NEJMoa032292.
26. Chronic heart failure. Clinical guidelines. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284360/. Checked on 10.12.2017. (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=134#text>. Проверено: 12.12.2017].
27. National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013;14(7):1-24. (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):1-24].
28. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
29. Safavi K.C., Dharmarajan K, Kim N, et al. Variation exists in rates of admission to intensive care units for heart failure patients across hospitals in the United States. *Circulation*. 2013;127(8):923–9 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001088.
30. Corrao G, Ghiardi A, Ibrahim B, et al. Short- and long-term mortality and hospital readmissions among patients with new hospitalization for heart failure: A population-based investigation from Italy. *Int J Cardiol*. 2015;181:81-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.004.
31. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L., et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
32. Decree of the Government of the Russian Federation of 23 October 2017 No. 2323-r. Available on: <https://rg.ru/2017/10/25/pravitelstvo-rasp2323-site-dok.html>. Checked on 13.02.2018. (In Russ.) [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 года № 2323-р. Доступно на: <https://rg.ru/2017/10/25/pravitelstvo-rasp2323-site-dok.html>. Проверено 13.02.2018].
33. Tariff agreement for the payment of medical assistance provided under the territorial program of compulsory medical insurance of the city of Moscow for 2018 from December 29, 2017, with attachments, Moscow. Available at: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>. Checked on 25.01.2018. (In Russ.) [Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2018 год от 29 декабря 2017 года, с приложениями, г. Москва. Доступно на: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>. Проверено 25.01.2018].
34. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Seralaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:29-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8.
35. Belousov D.U., Afanas'yeva E.V., Basic insulin analogues in Type 2 diabetes control – economic aspects. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2014;(1):3-13. (In Russ.) [Белузов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа – экономические аспекты. *Качественная Клиническая Практика*. 2014;(1):3-13].
36. Federal Law "On the Budget of the Federal Fund of Mandatory Medical Insurance for 2018 and for the Planning Period 2019 and 2020" of 05.12.2017 N 368-FZ. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284131/. Checked on 13.02.2018. (In Russ.) [Федеральный закон "О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов" от 05.12.2017 N 368-ФЗ. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284131/. Проверено 13.02.2018].
37. Fomin I.V., Mareev V.U., Ageev F.T., et al. Diabetes as etiological cause of chronic heart failure in European part of Russian Federation (EPOCH-A-HSN trial, hospital stage). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2012;13(1):3-8. (In Russ.) [Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в европейской части российской федерации (исследование ЭПОХА-ХСН, госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(1):3-8].
38. Mareev V.U., Danielyan M.O., Belenkov U.N. On behalf of EPOCH-A-O-HSN workgroup. Comparative characteristics of chronic heart failure parameters relative to ejection fraction magnitude based on Russian multicenter research effort EPOCH-A-O-HSN. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2006;7(4):164-71. (In Russ.) [Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. - 2006;7(4):164-71].
39. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am Heart J*. 1996;131(2):350-5. doi: 10.1016/S0002-8703(96)90365-8.
40. Yagudina R.I., Serpik V.G., Ugrehelidze D.T. Methodological basics of budget impact analysis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2015;3(4):5-8. (In Russ.) [Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015;3(4):5-8].
41. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. Discounting in the conduct of pharmacoeconomic research. *Pharmakoeconomika*. 2009;4:10-3. (In Russ.) [Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2009;4:10-3].
42. Belousov D.U., Belousov D.U. "Basics of pharmacoeconomic research" Training Manual. М 2000. Moscow: RGMU national fund for assisting scientific and clinical research; 2000. (In Russ.) [Белузов Д.Ю., Белузов Д.Ю. Основы фармакоэкономических исследований. М.: Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям РГМУ; 2000].

About the Authors:

Sergey K. Zyryanov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Alexey E. Cheberda – MD, PhD, MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"
Dmitry Yu. Belousov – General Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"; Executive Director, St. Petersburg Branch of International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, РУДН
Чеберда Алексей Евгеньевич – к.м.н., MBA, исполнительный директор, ООО «Центр фармакоэкономических исследований»
Белузов Дмитрий Юрьевич – генеральный директор, ООО «Центр фармакоэкономических исследований»; исполнительный директор, Санкт-Петербургское Отделение международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR)

Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

Мария Викторовна Ледеяхова*, Светлана Николаевна Насонова,
Игорь Витальевич Жиров, Марина Владимировна Андреевская,
Роксана Мерабовна Богиева, Татьяна Марковна Ускач,
Марина Абдулатиповна Саидова, Валерий Павлович Масенко,
Сергей Николаевич Терещенко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Актуальность. Инфузия левосимендана может быть использована при лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДН) со сниженным сердечным выбросом и признаками выраженного застоя/отека легких.

Цель. Изучить влияние левосимендана на функцию почек у пациентов с ОДН со сниженной систолической функцией.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование было включено 30 мужчин, госпитализированных с ОДН (возраст 62,5 [55,8; 69,3] лет) со сниженной систолической функцией (фракция выброса левого желудочка <40%), повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP > 500 пг/мл) и систолическим артериальным давлением > 125 мм рт. ст. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы по 15 человек в каждой. В первой группе в дополнение к стандартной терапии пациентам проводилась внутривенная 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Вторая группа получала стандартную терапию.

Результаты. У пациентов с ОДН на фоне 24-часовой инфузии левосимендана значительно увеличилась скорость клубочковой фильтрации с 65,4 [45,2; 99,2] мл/мин/1,73м² исходно до 79,0 [66,3; 93,1] мл/мин/1,73м² при выписке (p=0,011), значительно снизился уровень креатинина с 103,4 [79,7; 137,3] мкмоль/л исходно до 89,4 [78,4; 100,6] мкмоль/л при выписке (p=0,009), а также значительно снизился уровень мочевины и одновременно улучшился почечный кровоток, в то время как в группе стандартной терапии не выявлено клинически значимого изменения исследуемых параметров.

Заключение. Левосимендан оказал положительное действие на функцию почек у пациентов с ОДН со сниженной систолической функцией.

Ключевые слова: левосимендан, острая декомпенсация сердечной недостаточности, скорость клубочковой фильтрации, креатинин.

Для цитирования: Ледеяхова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):176-183. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-176-183

Impact of Levosimendan on Renal Function in Complex Treatment of Acute Decompensated Heart Failure

Maria V. Lediakhova*, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Marina V. Andreevskaya, Roxana M. Bogieva, Tatyana M. Uskach, Marina A. Saidova, Valerii P. Masenko, Sergey N. Tereshchenko

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Background. Levosimendan infusion can be used in the treatment of patients with acute decompensated heart failure (ADHF) with a reduction in cardiac output and signs of severe congestion/pulmonary edema.

Aim. To study impact of levosimendan on renal function in patients with ADHF with reduced systolic function.

Material and methods. The study was a prospective, randomized trial. We enrolled 30 men (age 62.5 [55.8-69.3] years) hospitalized with ADHF with reduced systolic function (left ventricular ejection fraction <40%), increased level of brain natriuretic peptide (BNP > 500 pg/mL) and systolic blood pressure > 125 mmHg. All patients were randomized into 2 groups of 15 people each. In the first group, the patients received an intravenous infusion of levosimendan 0.1 µg/kg/min for 24 hour added to standard therapy. The second group received standard therapy.

Results. 24-hour levosimendan infusion significantly increased the glomerular filtration rate levels from 65.4 [45.2-99.2] mL/min/1.73m² at baseline to 79.0 [66.3-93.1] mL/min/1.73m² at discharge (p=0.011), greatly decreased serum creatinine from 1.17 [0.90-1.55] mg/dL at baseline to 1.01 [0.89-1.14] mg/dL at discharge (p=0.009) and blood urea nitrogen and at the same time improved renal blood flow in patients with ADHF while there were no clinically significant changes in the studied parameters in the standard therapy group.

Conclusion. Levosimendan had a positive effect on renal function in patients with ADHF with reduced systolic function.

Key words: levosimendan, acute decompensated heart failure, glomerular filtration rate, creatinine.

For citation: Lediakhova M.V., Nasonova S.N., Zhiron I.V., Andreevskaya M.V., Bogieva R.M., Uskach T.M., Saidova M.A., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Impact of Levosimendan on Renal Function in Complex Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):176-183. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-176-183

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mary06_90@mail.ru

Received / Поступила: 04.11.2017

Accepted / Принята в печать: 23.11.2017

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является одной из наиболее важных медицинских и социально значимых проблем здравоохранения. Риск смерти пациентов с ОСН после выписки из стационара через 3 мес составляет от 10 до 20%, через 6 мес – от 20 до 30% [1]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) является нарушение функции почек. При ОДСН механизм повреждения и дисфункции почек связан с гемодинамическими нарушениями, влиянием гуморальных, гормональных и иммунологически опосредованных факторов. Снижение сердечного выброса приводит к недостаточной перфузии, которая активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что ведет к задержке натрия и жидкости, системной и почечной гипертензии, повреждению эндотелия почечных сосудов и клубочков нефронов. К тому же ангиотензин II и альдостерон обладают фиброзирующим и провоспалительным действием, что еще больше усугубляет повреждение паренхимы почек. Это индуцирует повреждающее воздействие на сердце посредством апоптоза кардиомиоцитов, развитием гипертрофии миокарда и очагового некроза [2].

Первоначальный подход к лечению пациентов с ОДСН включает внутривенное введение диуретиков с добавлением вазодилаторов или инотропных средств. По своим основным фармакодинамическим свойствам левосимендан является положительным инотропным препаратом с вазодилатирующими свойствами (инодилатор) [3]. С одной стороны, он повышает чувствительность тропонина С к кальцию в клетках миокарда [4], не увеличивая содержание последнего внутри клетки, и, следовательно, повышает силу сокращений кардиомиоцитов без влияния на релаксацию. С другой – способствует открытию аденозинтрифосфат- (АТФ) чувствительных калиевых каналов в сарколемме гладкомышечных клеток стенки сосуда. Данные процессы вызывают как артериальную, так и венозную вазодилатацию, а также стимулируют циркуляцию в коронарных артериях [3]. Именно открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях [5] лежит в основе защиты кардиомиоцитов [6-8] и потенциально других типов клеток от повреждения, вызванного ишемией/реперфузией [9].

Левосимендан применяется для краткосрочного лечения ОДСН при неэффективности стандартной терапии, а также в случаях, когда необходима инотропная поддержка [10, 11]. Европейским обществом кардиологов рекомендовано применение левосимендана у пациентов с ОСН с существенным снижением сердечного выброса, компрометирующим функцию жизненно важных органов [12].

При использовании левосимендана у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось улучшение

гемодинамики без значимого повышения потребления кислорода, уменьшение симптомов ОСН, благоприятное действие на уровень нейrogормонов, а также сохранение эффекта на фоне применения бета-адреноблокаторов [13-15].

Целью нашего исследования являлось изучение динамики функционального состояния почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией на фоне инфузии левосимендана.

Материал и методы

В рандомизированное одноцентровое проспективное исследование было включено 30 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОДСН. Диагностика и лечение пациентов проводились в соответствии с существующими стандартами, современными отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями [10-12; 16-20].

Критерии включения: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%, уровень BNP >500 пг/мл и систолическое артериальное давление (САД) >125 мм рт.ст. Критерии исключения: острый коронарный синдром, рестриктивная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе, нарушения функции почек тяжелой степени [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м², сывороточный уровень креатинина ≥220 мкмоль/л], тяжелые нарушения функции печени.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на 2 группы по 15 человек в каждой. В первой группе в дополнение к стандартной терапии проводилась внутривенная 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин; уменьшение дозы до 0,05 мкг/кг/мин, или увеличение до 0,02 мкг/кг/мин производилось, исходя из инструкции к препарату. Вторая группа получала стандартную терапию, указанную в клинических рекомендациях для пациентов данной группы. Во время инфузии левосимендана проводилось мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), контроль диуреза, тяжести симптомов сердечной недостаточности, а также уровень калия и гемоглобина в крови. Стандартная терапия сердечной недостаточности включала в себя петлевые диуретики, вазодилаторы, инотропные средства, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (при непереносимости иАПФ), антагонисты

минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянтную терапию, и, при наличии показаний – ивабрадин, сердечные гликозиды.

Оценка САД, диастолического АД (ДАД), ЧСС, веса и диуреза производилась исходно, после инфузии и на момент выписки в группе левосимендана, а в группе стандартной терапии исходно, в течение 48 ч с момента поступления, и на момент выписки. Дополнительно на 5-й день проводилась оценка динамики веса и диуреза в обеих группах.

Для оценки функционального состояния почек рассчитывали СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI). Определение креатинина, СКФ, мочевины проводилось исходно, после инфузии, и на момент выписки в группе левосимендана, а в группе стандартной терапии исходно, в течение 48 ч с момента поступления, и на момент выписки.

Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось в области дистальных отделов основного ствола почечной артерии на ультразвуковом сканере Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG, Austria) конвексным датчиком с частотой 2-5 мГц и конвексным матричным датчиком с частотой 1-7 мГц в режимах цветового доплеровского картирования и импульсно-волновом. Для определения состояния почечной гемодинамики производилась оценка пиковой систолической (V_{ps} , см/с), конечной диастолической (V_{ed} , см/с) скоростей артериального кровотока, определяемых на вершине максимального систолического пика и в конце диастолы, соответственно, индекс резистентности (RI) определялся как отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока: $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$. Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось на момент поступления и при выписке.

Статистический анализ материала проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 17. Исследуемые параметры представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. Для сравнения количественных данных использовались непараметрические методы – тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) для двух независимых выборок, критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для сравнения двух зависимых выборок. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат (χ^2). Значимость различий в зависимой выборке считалась после инфузии по сравнению с исходным значением и при выписке по сравнению с исходным значением. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 30 мужчин с ОДСН со сниженной систолической функцией (ФВЛЖ=25,0%). Средний возраст пациентов составил 62,5 лет. Исходные клинические характеристики были сопоставимы в обеих группах (табл. 1), также пациенты были сопоставимы и по медикаментозной терапии, получаемой в амбулаторном порядке.

Все пациенты в исследовании были разделены на группы по гемодинамическому профилю, т.е. по наличию или отсутствию венозного застоя и признаков гипоперфузии. Как в группе левосимендана, так и в группе стандартной терапии большинство пациентов можно было отнести к группе «влажные-теплые» – по 73,3%. Остальные же пациенты (по 26,7%) относились к группе «влажные-холодные», т.е. имели не только признаки венозного застоя, но признаки гипоперфузии, причем, снижения АД выявлено не было. В обеих группах основной причиной, приведшей к появлению симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС) и перенесенный ранее инфаркт миокарда, 40% в группе левосимендана и 33,3% в группе стандартной терапии перенесли хирургическое лечение ИБС (операцию коронарного шунтирования или эндоваскулярное лечение). Из сопутствующей патологии следует отметить наличие хронической болезни почек (20% в группе левосимендана и 26,7% в группе стандартной терапии), сахарный диабет 2 типа (по 26,7% пациентов в каждой группе; все пациенты находились на таблетированной гипогликемической терапии), анемию (46,7% пациентов в группе левосимендана и 33% в группе стандартной терапии). Все пациенты имели ранее вынесенный диагноз ХСН, медиана частоты госпитализаций на каждого пациента за предшествующий год по причине ОДСН составила 1 госпитализацию в обеих группах.

Все пациенты в исследовании имели нормальный уровень АД. Так, при госпитализации в группе левосимендана уровень САД составил 126,0 мм рт. ст., а уровень ДАД – 80,0 мм рт. ст., в группе на стандартной терапии – 130,0 мм рт. ст. и 80,0 мм рт. ст., соответственно. В группе левосимендана после инфузии отмечалось более выраженное снижение уровня как САД – до 120,0 мм рт. ст. ($p=0,003$), так и ДАД – до 75,0 мм рт. ст. ($p=0,007$) по сравнению с группой стандартной терапии до 128,0 мм рт. ст. ($p=0,003$) и 78,0 мм рт. ст., соответственно ($p=0,002$). На момент выписки в обеих группах уровни САД и ДАД были сопоставимы с исходными уровнями.

Одновременно в группе левосимендана после инфузии отмечалось увеличение ЧСС с 78,0 уд/мин до 84,0 уд/мин ($p=0,018$). В группе стандартной терапии, напротив, отмечалось снижение ЧСС со

Table 1. Baseline characteristics of patients

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
Возраст, лет	59,0 [55,0; 69,0]	65,0 [56,0; 71,0]	0,290
Мужской пол, n (%)	15 (100)	15 (100)	1,00
Причина ХСН, n (%)			
- ИБС	10 (66,67)	12 (80)	0,409
- АГ	1 (6,67)	3 (20)	0,283
- ДКМП	4 (26,67)	0	0,100
Тяжесть ХСН, n (%)			
- III ФК ХСН	6 (40)	6 (40)	1,00
- IV ФК ХСН	9 (60)	9 (60)	1,00
Длительность ХСН, лет	3,00 [2,0; 6,0]	3,33 [0,5; 6,0]	0,648
Частота госпитализаций на 1 пациента за предшествующий год по причине декомпенсации ХСН, n	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 1,0]	0,366
САД, мм рт. ст.	126,0 [125,0; 134,0]	130,0 [125,0; 135,0]	0,561
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]	80,0 [75,0; 80,0]	0,463
ЧСС, уд/мин	78,0 [66,0; 90,0]	84,0 [72,0; 90,0]	0,361
Вес, кг	90,3 [79,6; 104,0]	89,6 [81,5; 96,0]	0,330
Диурез, мл/сут	1100,0 [600,0; 1300,0]	1050,0 [750,0; 1200,0]	0,851
ИМТ, кг/м ²	30,06 [25,25; 34,11]	30,10 [24,24; 32,01]	0,534
ФВЛЖ, %	25,0 [23,0; 26,0]	26,0 [20,0 38,0]	0,234
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (66,67)	12 (80)	0,409
АКШ в анамнезе, n (%)	2 (13,33)	1 (6,67)	0,543
ТБКА со стентированием коронарных артерий в анамнезе, n (%)	4 (26,67)	4 (26,67)	1,00
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (60)	8 (53,33)	0,713
ИКД, n (%)	1 (6,67)	0	0,309
Имплантированный ЭКС, n (%)	0	1 (6,67)	0,309
Имплантированный СРТ, n (%)	2 (13,33)	1 (6,67)	0,543
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (6,67)	2 (13,33)	0,543
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	4 (26,67)	4 (26,67)	1,00
ХБП 1-3 ст., n (%)	3 (20)	4 (26,67)	0,666
Хронические заболевания легких, n (%)	1 (6,67)	3 (20)	0,283
Анемия, n (%)	7 (46,67)	5 (33,33)	0,456
Курение, n (%)	7 (46,67)	5 (33,33)	0,456
Лабораторные показатели			
Креатинин, мкмоль/л	103,4 [79,7; 137,3]	103,8 [85,2; 146,5]	0,481
Мочевина, ммоль/л	8,9 [6,6; 11,5]	8,5 [7,7; 11,5]	0,934
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,4 [45,2; 99,2]	64,8 [39,8; 81,6]	0,373
Параметры почечной гемодинамики			
Vps, см/с	45,78 [39,15; 64,09]	51,64 [40,01; 59,44]	0,836
Ved, см/с	7,88 [5,14; 12,27]	9,66 [6,49; 13,44]	0,556
RI	0,83 [0,78; 0,87]	0,80 [0,73; 0,85]	0,182
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное			
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертония, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ФК – функциональный класс, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ЭКС – электрокардиостимулятор, СРТ – устройства сердечной ресинхронизирующей терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Vps – пиковая систолическая скорость артериального кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость артериального кровотока, RI – индекс резистентности			

Table 2. Comparative characteristics of patients at discharge
Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов при выписке

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
САД, мм рт. ст.	125,0 [124,0; 132,0]	128,0 [125,0; 132,0]	0,451
ДАД, мм рт. ст.	78,0 [70,0; 82,0]	78,0 [75,0; 80,0]	0,817
ЧСС, уд/мин	64,0 [62,0; 76,0]	66,0 [62,0; 75,0]	0,868
Вес, кг	84,0 [72,6; 97,5]	85,0 [75,0; 88,0]	0,590
Диурез, мл/сут	1500,0 [1300,0; 2100,0]	1400,0 [1150,0; 1870,0]	0,280
Креатинин, мкмоль/л	89,4 [78,4; 100,6]	104,8 [93,2; 122]	0,034
Мочевина, ммоль/л	8,1 [7,0; 8,6]	8,8 [8,0; 11,2]	0,028
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79,0 [66,3; 93,1]	61,8 [52,8; 72,5]	0,024
Vps, см/с	59,69 [53,58; 74,87]	57,58 [49,12; 77,05]	0,930
Ved, см/с	18,31 [13,00; 20,27]	12,44 [10,77; 14,33]	0,021
RI	0,69 [0,68; 0,76]	0,74 [0,74; 0,84]	0,019

Данные представлены в виде Me [25%; 75%]
 САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Vps – пиковая систолическая скорость артериального кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость артериального кровотока, RI – индекс резистентности

84,0 уд/мин до 75,0 уд/мин ($p=0,001$). Однако при сравнении обеих групп на момент выписки статистически значимых различий в изменениях уровней САД, ДАД и ЧСС выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 2).

Одновременно с увеличением диуреза в обеих группах отмечалось снижение веса, однако в группе левосимендана эти изменения были более выражены: снижение веса после инфузии с 90,3 кг до 87,4 кг ($p=0,001$), и до 85,7 кг на 5-й день ($p=0,001$) по сравнению с группой стандартной терапии – с 89,6 кг до 88,7 кг ($p=0,001$), и до 87,7 на 5-й день ($p=0,001$). При сравнении обеих групп на момент выписки вес был сопоставим (табл. 2).

В обеих группах на фоне проводимого лечения удалось достичь клинического улучшения и компенсации явлений ХСН. Тем не менее, влияние на фильтрационную функцию почек было различным.

В группе левосимендана после инфузии и при выписке отмечалось значимое увеличение СКФ по сравнению с исходным уровнем, а в группе стандартной терапии улучшение СКФ не наблюдалось (рис. 1).

Также в группе левосимендана отмечалось значимое снижение уровня креатинина в сыворотке крови – с 103,4 мкмоль/л исходно до 93,0 мкмоль/л после инфузии ($p=0,005$), и до 89,4 мкмоль/л при выписке ($p=0,009$) по сравнению с группой стандартной терапии – с 103,8 мкмоль/л исходно до 104,7 мкмоль/л в течение 48 ч с момента поступления ($p=0,650$), и до 104,8 мкмоль/л при выписке ($p=0,865$) (рис. 2).

Вместе с тем в группе левосимендана отмечалось статистически значимое снижение уровня мочевины в крови – с 8,9 ммоль/л исходно до 7,2 ммоль/л после инфузии ($p=0,015$), и до 8,1 ммоль/л при выписке

($p=0,036$), в группе стандартной терапии отмечалась тенденция к нарастанию уровня мочевины в крови – с 8,5 ммоль/л исходно до 8,7 ммоль/л в течение 48 ч с момента поступления ($p=0,776$), и до 8,8 ммоль/л при выписке ($p=0,776$).

В группе левосимендана отмечалось статистически значимое увеличение конечной диастолической скорости кровотока – с 7,88 см/с до 18,31 см/с ($p=0,001$), а в группе стандартной терапии отмечалась тенденция к увеличению конечной диастолической скорости кровотока – с 9,66 см/с до 12,44 см/с ($p=0,069$), однако статистически значимых изменений достигнуто не было. Увеличение пиковой систолической скорости кровотока наблюдалось в обеих группах, но более значимое увеличение пиковой систолической скорости кровотока отмечалось в группе левосимендана – с 45,78 см/с до 59,69 см/с ($p=0,026$) по сравнению с группой стандартной терапии – с 51,64 см/с до 57,58 см/с ($p=0,047$). Кроме того, в группе левосимендана отмечалось статистически значимое снижение индекса резистентности – с 0,83 до 0,69 ($p=0,001$) по сравнению с группой стандартной терапии – с 0,80 до 0,74 ($p=0,458$).

При сравнении обеих групп на момент выписки отмечались статистически значимые различия ($p<0,05$) в изменениях уровней креатинина, мочевины, СКФ, конечной диастолической скорости кровотока (Ved) и индекса резистентности (RI).

При сравнении обеих групп на момент выписки в изменениях пиковой систолической скорости кровотока (Vps) ($p=0,930$) статистически значимых различий получено не было.

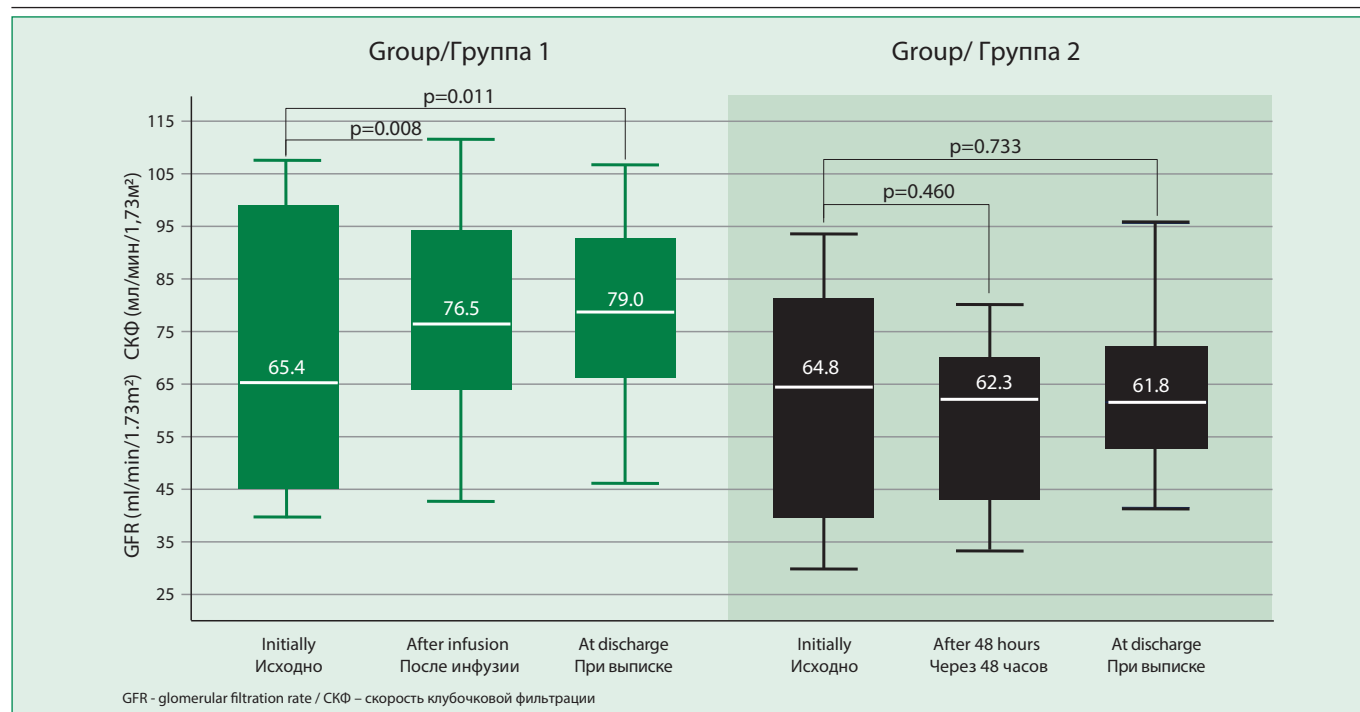


Figure 1. Change of the glomerular filtration rate in the study groups

Рисунок 1. Динамика СКФ в изучаемых группах

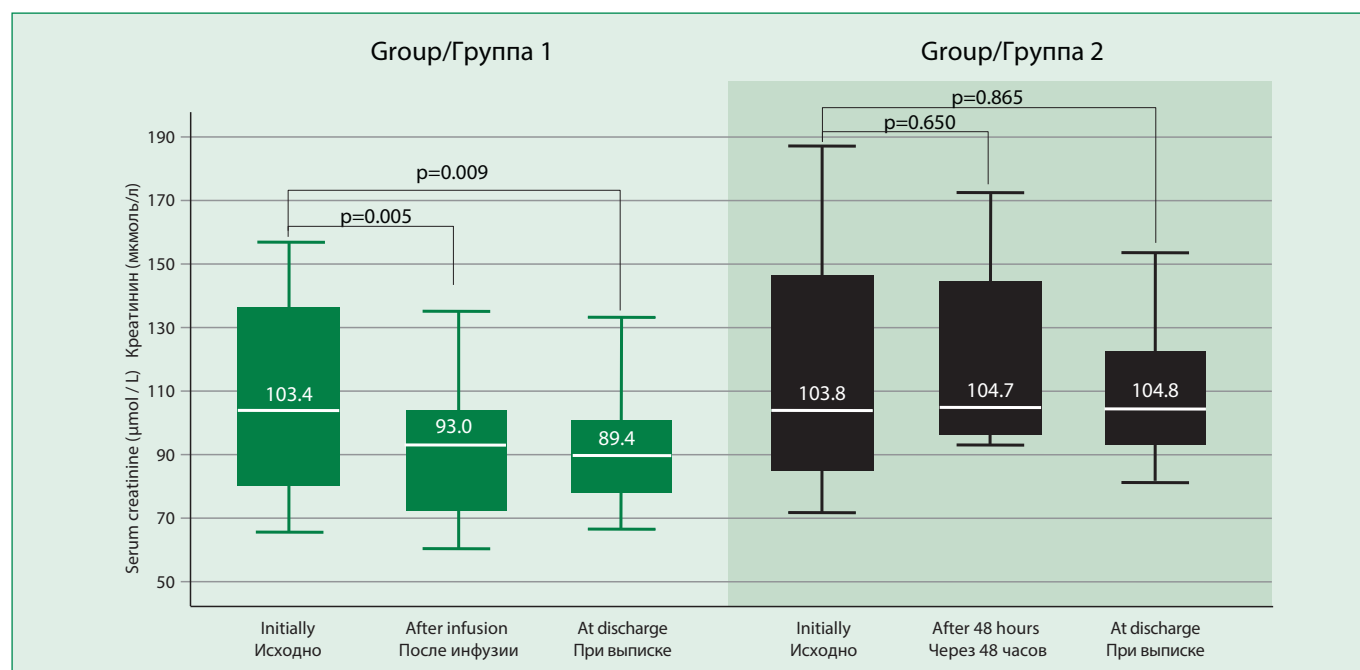


Figure 2. Change in serum creatinine in the study groups

Рисунок 2. Динамика креатинина в изучаемых группах

Обсуждение

Наше исследование было посвящено оценке влияния левосимендана на функцию почек у пациентов с ОДСН со сниженной систолической функцией.

Благоприятные изменения в почках при введении левосимендана могут проявляться на уровнях как макро-, так и микроциркуляции. Ренальный кровоток зависит от почечного сосудистого сопротивления,

артериального и венозного давления. Повышение центрального венозного давления – важный предиктор снижения СКФ у пациентов с сердечной недостаточностью. Левосимендан улучшает сократительную функцию правого желудочка [21,22] и снижает центральное венозное давление, что ведет к снижению повышенного венозного давления в почке, которое приводит к дисфункции органа вследствие снижения

перфузионного давления и снижения СКФ. Bragadottir и соавт. показали, что левосимендан индуцирует дилатацию прегломерулярной артериолы, что увеличивает почечный кровоток и повышает СКФ [23]. В отличие от левосимендана допамин расширяет и пре- и постгломерулярную артериолы, что увеличивает почечный кровоток, но не повышает СКФ [24].

Помимо воздействия на микроциркуляцию, левосимендан, являясь агонистом калиевых каналов, увеличивает перфузию почек путем вазодилатации. Также он способен устранить сокращение мезангиальных клеток, стимулированное ангиотензином-2, увеличивая площадь поверхности капилляров клубочка [25].

Наши данные показывают, что на фоне 24-часовой инфузии левосимендана у пациентов с ОДСН значительно увеличилась СКФ, значительно снизились уровни креатинина и мочевины, и улучшился почечный кровоток, в то время как в группе стандартной терапии не удалось достичь заметных результатов. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде исследований: так, в многоцентровом рандомизированном исследовании LIDO отмечалось значительное снижение уровня креатинина, увеличение СКФ при лечении левосименданом, в отличие от добутамина [26]. Yilmaz и соавт. показали, что левосимендан по сравнению с добутином более эффективно повышал уровень СКФ в течение 72 ч у пациентов с ОДСН [9]. Нои и соавт. отмечали, что 24-часовая инфузия левосимендана по сравнению с плацебо увеличивала СКФ в течение 14 дней после инфузии у пациентов с ОДСН [27]. Также Zorlu и соавт. продемонстрировали, что левосимендан улучшал функцию почек (креатинин и СКФ) у пациентов с ОДСН с дисфункцией почек [28]. Rafouli-Stergiou и соавт. отмечали, что у пациентов с ОДСН с дисфункцией почек левосимендан снизил частоту развития внутригоспитального ухудшения почечной функции [29]. Fedele и соавт. показали, что ренопротективный эффект левосимендана в условиях ОДСН обусловлен увеличением почечного кровотока за счет вазодилатации почечных артерий, что подтверждалось внутрисосудистой доплерографией почечных артерий [5].

В нашем исследовании наблюдалось, что в группе левосимендана после инфузии отмечалось более значимое снижение уровней САД – с 126,0 мм рт. ст. до 120,0 мм рт. ст. ($p=0,003$), и ДАД – с 80,0 до 75,0 мм рт. ст. ($p=0,007$) по сравнению с группой стандартной терапии. Одновременно в группе левосимендана после инфузии отмечалось увеличение ЧСС с 78,0 уд/мин до 84,0 уд/мин ($p=0,018$). При сравнении обеих групп на момент выписки статистически значимых различий в изменениях уровней САД, ДАД и ЧСС выявлено не было ($p>0,05$). Подобная динамика была отмечена и в двух многоцентровых проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях REVIVE I и REVIVE II, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности левосимендана и плацебо. В исследованиях REVIVE I и REVIVE II на фоне инфузии левосимендана отмечалось значительное снижение САД и ДАД (в REVIVE II – на 4 и 6 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с плацебо), которое исчезало через 12 ч после прекращения инфузии. Во время 24-часовой инфузии левосимендана одновременно увеличилась ЧСС (в REVIVE II – до 8 уд/мин), и этот эффект сохранялся до 5 сут [13].

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование применения левосимендана у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с нарушением почечной функции (ELDORADO, NCT02133105), которое, как ожидается, позволит более полно объяснить влияние левосимендана на функцию почек.

Наше исследование не лишено недостатков, связанных как с дизайном, так и со статистической мощностью. Однако полученные нами результаты свидетельствуют, что суточная инфузия левосимендана улучшает функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией.

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. Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Nasonov A.S.N., et al. Acute Decompensated Heart Failure: What We Know in 2016. *Lechebnoe Delo*. 2016;2:4-13. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., и др. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы на 2016 г. *Лечебное Дело*. 2016;2:4-13].
2. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kolesnikov V. S., et al. Cardiorenal syndrome in intensive care. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(1):47-55. (In Russ.) [Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Колесников В. С., Тараторина А. А., Зинкович М. И. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;94(1):47-56]. doi: 10.18087/rhfj.2016.1.2130.
3. Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol*. 2016;203:543-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.240.
4. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:341-9. doi: 10.1111/jcpt.12067.
5. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol*. 2016;222:303-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.
6. Caimmi PP, Molinari C. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATP-sensitive potassium channel and nitric oxide. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:59-67. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.044.
7. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol*. 2007;150(7):851-61. doi:10.1038/sj.bjp.0707157.
8. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:257-63. doi: 10.1097/FJC.0b013e3180986230.

9. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21:431-5. doi:10.1007/s10557-007-6066-7.
10. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016;2:3-33. (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический Вестник.* 2016;2:3-33].
11. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 2). *Emergency Cardiology.* 2017;13(1):34-59. (In Russ.) [Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2). *Неотложная Кардиология.* 2017;13(1):34-59].
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
13. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2013;1:103-111. doi: 10.1016/j.jchf.2012.12.004.
14. Lilleberg J, Laine M, Palkama T et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:75-82. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.04.012.
15. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on betablockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304-311. doi: 10.1093/eurjhf/hfn045.
16. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). *Russian Heart Failure Journal.* 2013;81(7):379-472. (In Russ.) [Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013;81(7):379-472].
17. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
18. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *European Journal of Heart Failure.* 2015;17(6):544-58. doi: 10.1002/ehf.289.
19. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 1). *Emergency Cardiology.* 2016;12(4):33-61. (In Russ.) [Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 1). *Неотложная Кардиология.* 2016;12(4):33-61].
20. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 3). *Emergency Cardiology.* 2017;14(2):43-64. (In Russ.) [Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 3). *Неотложная Кардиология.* 2017;14(2):43-64].
21. Poelzl G, Zwirk RH, Grander W, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz.* 2008;33:368-373. doi: 10.1007/s00059-008-3051-2.
22. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009;37:3017-23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b0314a.
23. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2328-35. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828e946a.
24. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(6):581-90. doi: 10.1007/s10557-013-6485-6.
25. Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *AJP-Renal Physiol.* 2006;290(6):1453-62. doi:10.1152/ajprenal.00485.2005.
26. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09455-2.
27. Hou ZQ, Sun ZX, Su CY, Tan H et al. Shang Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:108-114. doi: 10.1111/1755-5922.12001.
28. Zorlu A, Yucel H, Yontar OC, et al. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:537-43. doi: 10.1590/S0066-782X2012005000048.
29. Rafouli-Stergiou P, Parisis JT, Farmakis D et al. Effects of levosimendan on markers of kidney function in patients with acutely decompensated heart failure and renal impairment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;1-3. doi: 10.2459/JCM.0000000000000244.

About the Authors:

Maria V. Lediakhova – MD, Postgraduate Student, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Svetlana N. Nasonova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Igor V. Zhiron – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Marina V. Andreevskaya – MD, PhD, Junior Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Roxana M. Bogieva – MD, PhD, Doctor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Tatyana M. Uskach – MD, PhD, Head of 8th Cardiology Department, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Marina A. Saidova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ultrasound Research Methods, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Valerii P. Masenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurohumoral and Immunological Research, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey N. Tereshchenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov; First Deputy General Director, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Ледяхова Мария Викторовна – аспирант, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Насонова Светлана Николаевна – к.м.н., с.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Жилов Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Андреевская Марина Владимировна – к.м.н., м.н.с., отдел ультразвуковых методов исследования, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Богиева Роксана Мерабовна – к.м.н., врач, отделение ультразвуковой диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Ускач Татьяна Марковна – д.м.н., зав. 8-м кардиологическим отделением, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Саидова Марина Абдулатиповна – д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Масенко Валерий Павлович – д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, первый заместитель Генерального директора НМИЦ кардиологии; руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме

Валерий Иванович Подзолков*, Татьяна Вениаминовна Королева,
Анна Евгеньевна Брагина, Мария Георгиевна Кудрявцева,
Наталья Александровна Дружинина, Михаил Владимирович Писарев
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить электрический заряд эритроцитов (ЭЗЭ) у больных метаболическим синдромом (МС) в зависимости от показателей гипергликемии.

Материал и методы. Обследовано 112 больных МС (45 мужчин и 67 женщин) (возраст $61,4 \pm 7,2$ лет, продолжительность МС $8,7 \pm 5,2$ лет). Уровень ЭЗЭ определяли методом адсорбции положительного катионного красителя (катионный синий О) на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда с последующей фотометрией раствора и расчета числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов.

Результаты. В основной группе больных МС абдоминальное ожирение наблюдалось у 100% больных, артериальная гипертензия – у 73%, гипергликемия – у 75%, дислипидемия – у 80%. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных МС составлял $7,3 \pm 1,9\%$. Величина ЭЗЭ в общей группе больных МС ($1,59 \pm 0,05 \times 10^7$) была статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$), $p < 0,05$. У больных МС с гипергликемией показатели ЭЗЭ были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без гипергликемии, и составляли, соответственно, $1,58 \pm 0,05 \times 10^7$ и $1,64 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p = 0,001$). У больных с МС были выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между показателем ЭЗЭ и возрастом пациентов ($r = -0,43$, $p < 0,05$), продолжительностью МС ($r = -0,87$, $p < 0,05$), средней концентрацией глюкозы плазмы крови ($r = -0,6$, $p < 0,05$), фактом наличия гипергликемии ($r = -0,5$, $p < 0,05$), длительностью последней ($r = -0,83$, $p < 0,05$), а также уровнем HbA_{1c} ($r = -0,56$, $p < 0,05$).

Заключение. У больных МС с увеличением возраста, продолжительности МС и длительности гипергликемии отмечаются статистически значимо более низкие величины ЭЗЭ. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем HbA_{1c} и показателем ЭЗЭ.

Ключевые слова: метаболический синдром, электрический заряд эритроцитов, абдоминальное ожирение, гипергликемия.

Для цитирования: Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Дружинина Н.А., Писарев М.В. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):184-189. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189

Change in the Functional State of Erythrocytes as a Component of Microcirculatory Disorders in Metabolic Syndrome

Valery I. Podzolkov*, Tatyana V. Koroleva, Anna E. Bragina, Maria G. Kudryavtseva, Natalia A. Druzhinina, Mikhail V. Pisarev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the erythrocyte electric charge (EEC) in patients with metabolic syndrome (MS) depending on glycemia levels.

Material and methods. 112 patients (45 men and 67 women, age 61.4 ± 7.2 years) with MS (MS duration 8.7 ± 5.2 years) were studied. EEC level was detected by the method of adsorption of a positive cationic dye (cationic blue O) on the surface of the erythrocyte plasma membrane up to the complete neutralization of their negative charge, followed by photometry of the solution and calculation of the number of charges on the erythrocyte cell surface. All statistical analyses were done using Statistics 10.0 software.

Results: Abdominal obesity was registered in 100% of patients, hypertension – in 73%, fasting hyperglycemia – in 75%, dyslipidemia – in 80% of patients. Mean glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level in patients with MS was $7.3 \pm 1.9\%$. The mean EEC level in group of MS patients ($1.59 \pm 0.05 \times 10^7$) was significantly lower than in the control group ($1.67 \pm 0.03 \times 10^7$), $p < 0.05$. In patients with MS and fasting hyperglycemia the EEC levels were significantly lower than in those without fasting hyperglycemia ($1.58 \pm 0.05 \times 10^7$ vs $1.64 \pm 0.03 \times 10^7$, respectively; $p < 0.001$). Significant negative correlations between EEC and age ($r = -0.43$, $p < 0.05$), average duration of MS ($r = -0.87$, $p < 0.05$), average plasma glucose concentration ($r = -0.6$, $p < 0.05$), average duration of fasting hyperglycemia ($r = -0.83$, $p < 0.05$), and blood HbA_{1c} level ($r = -0.56$, $p < 0.05$) were found in patients with MS.

Conclusion: Significantly lower values of EEC are observed in MS patients with increasing age, duration of MS, and duration of hyperglycemia. Negative correlation between HbA_{1c} and EEC was also shown.

Keywords: metabolic syndrome, erythrocyte electric charge, abdominal obesity, hyperglycemia.

For citation: Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Kudryavtseva M.G., Druzhinina N.A., Pisarev M.V. Change in the Functional State of Erythrocytes as a Component of Microcirculatory Disorders in Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):184-189. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189

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

Received / Поступила: 22.03.2018

Accepted / Принята в печать: 05.04.2018

Метаболический синдром (МС) в связи с его высокой распространенностью в популяции и существенным негативным влиянием на степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений является одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем современной медицины [1,2].

В последние годы уделяется все больше внимания вопросам патогенетической взаимосвязи МС и нарушений в системе микроциркуляции [3,4].

Существенная роль в формировании реологических показателей крови принадлежит именно клеточным факторам микроциркуляции, и, в первую очередь, эритроцитам, на долю которых приходится 98% от общего объема форменных элементов крови [4,5].

Известно, что агрегация красных клеток крови и состояние их мембран тесно связаны с величиной поверхностного заряда эритроцитов. Так, рядом авторов была выявлена взаимосвязь величин электрического заряда мембран эритроцитов (ЭЗЭ) с клиническими признаками хронических сосудистых заболеваний [6-9].

Целью нашего исследования является оценка состояния ЭЗЭ в крови больных МС в зависимости от показателей углеводного обмена.

Материал и методы

В исследование было включено 112 больных МС (основная группа; 45 мужчин и 67 женщин; средний возраст $61,4 \pm 7,2$ лет, средняя продолжительность МС $8,7 \pm 5,2$ лет). В группу контроля были включены 25 человек (10 мужчин и 15 женщин) без сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные дали согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу: возраст 20-70 лет, диагностированный МС согласно действующим критериям [10], наличие стандартной терапии для коррекции клинических проявлений МС (антигипертензивные, сахароснижающие, гиполипидемические препараты).

Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, тяжелые формы цереброваскулярной болезни, клиничко-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания любой локализации.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови [глюкоза,

триглицериды (ТГ), общий холестерин и его фракции – липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), гликированный гемоглобин (Hb_{A1c})], коагулограмма, электрокардиограмма.

Исследование ЭЗЭ проводилось путем инкубации отмытой эритроцитарной массы с раствором положительного катионного красителя (катионный синий О) в концентрации 4,3-27 г/м при соотношении объемов 1:9 в течение 2-3 ч при 18-22 °С. После его адсорбции на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда проводили фотометрию раствора. По значению предельной адсорбции красителя проводят расчет числа зарядов на 1 единицу клеточной поверхности эритроцитов, исходя из существующей формулы.

При статистической обработке полученных результатов при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) использовались стандартные статистические методы. Числовые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана-Кейлса, множественный линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим показателям.

В основной обследуемой группе больных МС статистически значимо чаще выявлялись АГ, дислипидемия, сахарный диабет и гипергликемия как клинические признаки МС (табл. 1). У большинства представителей основной группы больных МС имелось 4 диагностических критерия МС (68%).

Анализ исследования показателей ЭЗЭ (рис. 1) выявил, что в целом по группе больных МС, вне зависимости от его клинических проявлений, определялись статистически значимо более низкие уровни ЭЗЭ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

В соответствии с целью нашего исследования мы изучили зависимость состояния ЭЗЭ от возраста больных и от клинических признаков МС.

Так, в основной группе больных были выявлены отрицательные корреляции между показателем ЭЗЭ и возрастом пациентов ($r = -0,43$; $p < 0,05$; рис. 2),

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Параметр	Основная группа (n=112)	Группа контроля (n=25)	p
Возраст, лет	61,4±7,2	52,2±7,8	>0,05
Мужчины, n (%)	50 (44,6)	8 (32)	>0,05
Длительность MC, лет	8,7±5,2	-	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	140,4±11,8	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,6±6,36	70,6±10,9	<0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	82 (73,2)	-	-
Степень АГ 1/2/3, %	5/33/62	-	-
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,05±2,2	<0,05
Абдоминальное ожирение, n (%)	112 (100)	-	-
Дислипидемия, n (%)	90 (80,4)	-	-
Гипергликемия, n (%)	44 (39,3)	-	-
Повышенный Hb _{A1c} , n (%)	75 (67)	-	-
Сахарный диабет, n (%)	40 (35,7)	-	-
Длительность гипергликемии, лет	9±4,79	-	-
Количество диагностических критериев MC (3/4), %	32/68	-	-

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
MC – метаболический синдром, АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела

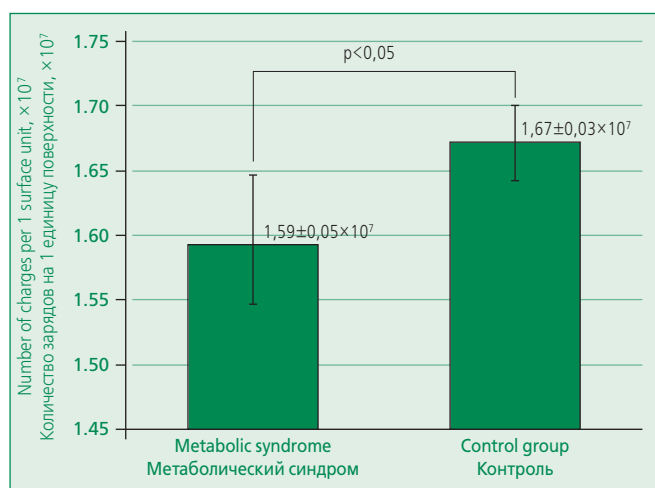


Figure 1. The level of electric charge of erythrocytes in the main and control groups

Рисунок 1. Уровень электрического заряда эритроцитов в основной и контрольной группах

а также с продолжительностью MC ($r=-0,87$; $p<0,05$; рис. 3).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что с увеличением возраста больных и продолжительности MC статистически значимо снижается электрический потенциал эритроцитов. Последнее повышает агрегационную активность красных клеток крови, замедляет микроциркуляторный кровоток и способствует прогрессированию «сосудистой» патологии [5].

Анализ показателей ЭЗЭ в зависимости от показателей углеводного обмена показал, что у больных MC

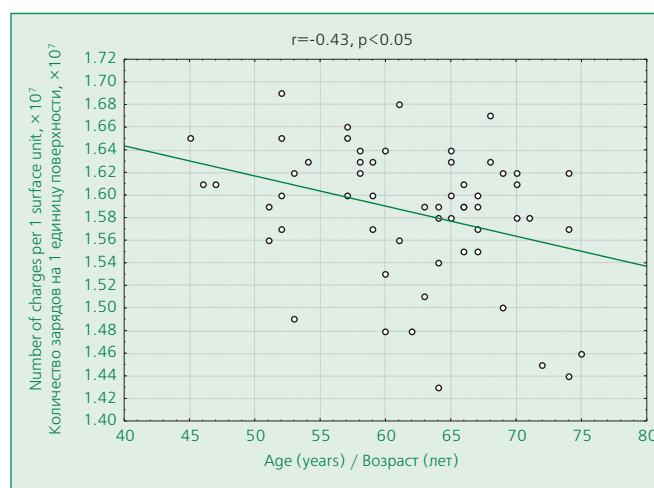


Figure 2. Dependence of the electric charge of erythrocytes on the age of patients with metabolic syndrome

Рисунок 2. Зависимость электрического заряда эритроцитов от возраста пациентов с MC

с гипергликемией величина ЭЗЭ статистически значимо отличалась от таковой у больных MC с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови натощак ($p<0,05$; рис. 4).

При этом нами была выявлена статистически значимая отрицательная связь между уровнем ЭЗЭ и фактом наличия гипергликемии ($r=-0,5$, $p<0,05$), концентрацией глюкозы плазмы крови натощак ($r=-0,6$, $p<0,05$) (рис. 5) в основной группе больных MC. Отрицательная корреляция обнаружена между величиной ЭЗЭ и длительностью гипергликемии ($r=-0,83$, $p<0,05$) (рис. 6) у больных MC.

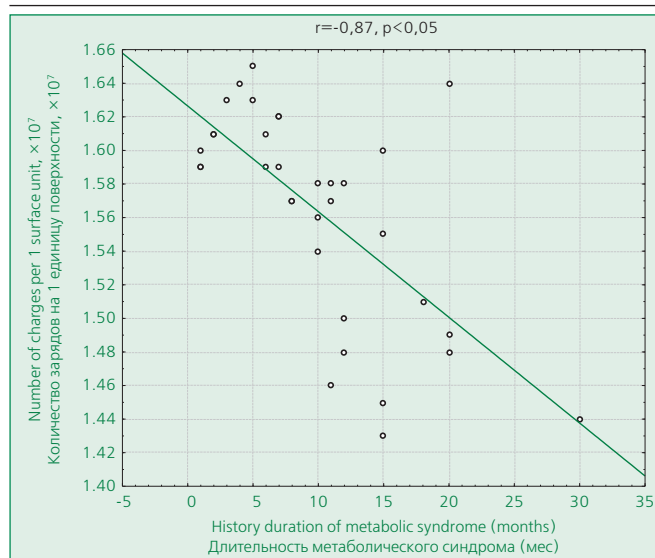


Figure 3. Dependence of the electric charge of erythrocytes on the duration of the metabolic syndrome
Рисунок 3. Зависимость электрического заряда эритроцитов от длительности МС

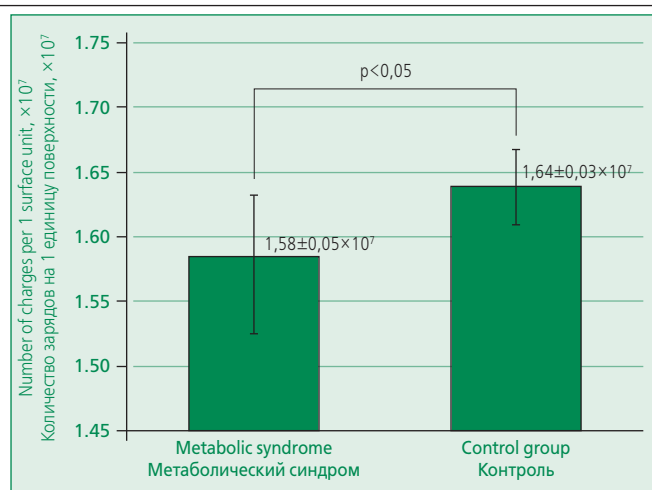


Figure 4. Dependence of the electric charge of erythrocytes in MS patients on the presence or absence of hyperglycemia
Рисунок 4. Величина электрического заряда эритроцитов у больных МС в зависимости от наличия или отсутствия гипергликемии

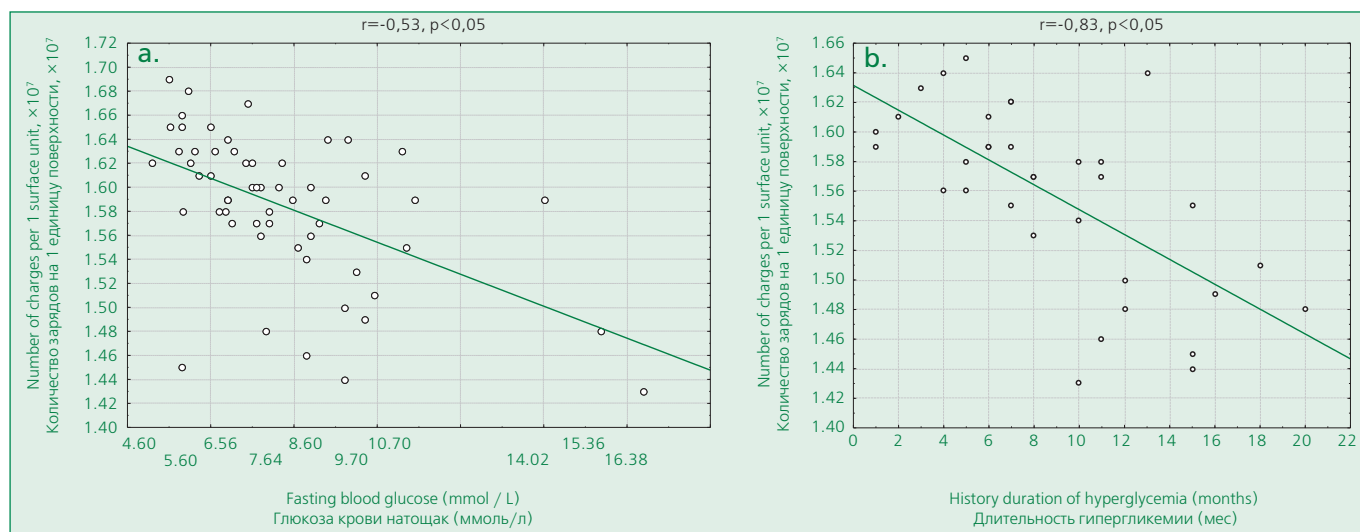


Figure 5. Dependence of the electric charge of erythrocytes on the level (a) and duration (b) of hyperglycemia in the metabolic syndrome group
Рисунок 5. Зависимость электрического заряда эритроцитов от уровня (а) и длительности (б) гипергликемии в основной группе

При изучении показателей ЭЗЭ зависимости от состояния «хронической» гипергликемии, определяющегося уровнем Hb_{A1c} , нами была обнаружена отрицательная корреляция между величиной ЭЗЭ и Hb_{A1c} ($r = -0.56$; $p < 0.05$; рис. 6).

Таким образом, показатели ЭЗЭ статистически значимо зависели от наличия, длительности гипергликемии, уровня Hb_{A1c} , что свидетельствовало о влиянии нарушенного углеводного обмена на состояние электрического заряда мембран эритроцитов, а, следовательно, на нарушения микроваскулярного кровотока, способствуя тем самым развитию сосудистых изменений у больных МС.

Для оценки статистической значимости влияния клинических проявлений МС на уровень ЭЗЭ использовался множественный линейный регрессионный анализ. Во время построения модели в анализ включались следующие компоненты МС: АГ (уровень систолического и диастолического АД) и ее длительность, биохимические показатели дислипидемии, окружность талии, уровень и анамнестическая длительность гликемии натощак, Hb_{A1c} . При статистической обработке полученных результатов оказалось, что статистически значимо на уровень ЭЗЭ влияют несколько параметров в рамках этой модели: длительность течения МС, продолжительность гипергликемии, уровень

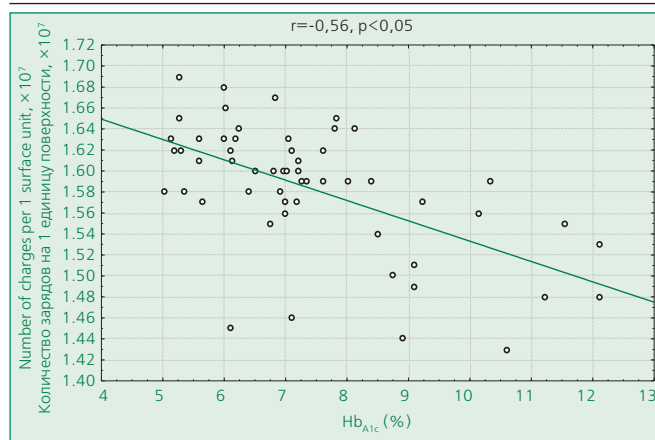


Figure 6. The relationship between the electric charge of erythrocytes and the level of HbA_{1c}
Рисунок 6. Зависимость между электрическим зарядом эритроцитов и уровнем HbA_{1c}

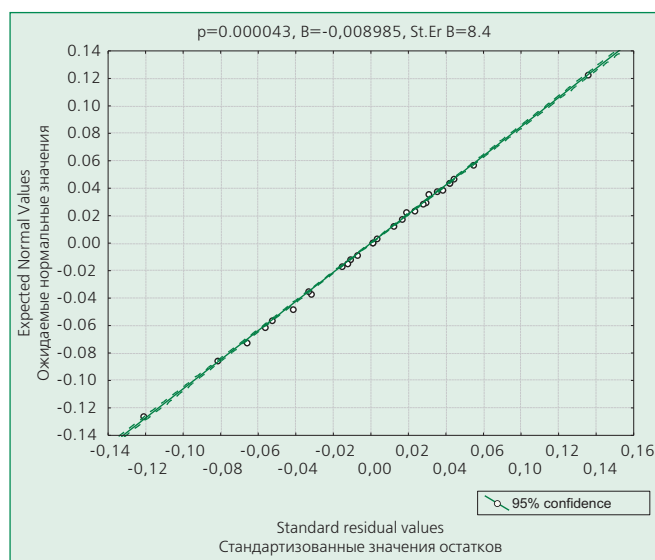


Figure 7. Multiple linear regression analysis of the effect of metabolic syndrome components on the electric charge of red blood cells

Рисунок 7. Множественный линейный регрессионный анализ влияния компонентов МС на электрический заряд эритроцитов

HbA_{1c}, дислипидемия, длительность и степень АГ. Наиболее выражена была связь с длительностью гипергликемии, которая составляла ($p=0,000043$; $B=-0,0089$; $St.ErB=8,4$; рис. 7).

Обсуждение

На сегодняшний день важная роль нарушения поверхностного заряда эритроцитов в процессах атерогенеза не подвергается сомнению [11,12], однако работ по изучению состояния этого показателя при МС в доступной нам литературе не встретилось. Вместе с тем, известно, что электрический потенциал эритро-

цитов, являясь одним из ключевых регуляторов агрегатного состояния крови и ее реологических свойств, играет значительную роль в микроциркуляторном кровотоке. Последний, в свою очередь, во многом определяет состояние сосудистой стенки и оказывает влияние на процесс атеросклеротического ремоделирования сосудов [13,14].

Приведенные нами исследования состояния ЭЗЭ у лиц с МС выявили статистически значимые изменения изучаемого показателя в зависимости от клинических признаков заболевания. Снижение ЭЗЭ наблюдалось нами в 89% случаев. При этом именно у больных с наиболее продолжительным течением МС, с длительно существующей гипергликемией и наиболее высоким уровнем HbA_{1c}, а также с дислипидемией и высокими степенями АГ отмечались наиболее низкие показатели ЭЗЭ.

Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о влиянии клинических проявлений МС на состояние ЭЗЭ, что раскрывает тонкие механизмы развития реологических нарушений при МС. Коррекция этих нарушений может снизить риск развития и прогрессирования микрососудистых расстройств, а, следовательно, и риск развития атеросклероза и ИБС у больных МС. Складывается впечатление, что показатель ЭЗЭ может служить неким предиктором развития сосудистых осложнений при МС, что нуждается в дальнейшем исследовании. Выявленная связь величины ЭЗЭ с продолжительностью МС и гипергликемии требует более раннего назначения лекарственных средств, воздействующих на каждое из наиболее значимых клинических проявлений заболевания [15]. Наряду с этим результаты нашего исследования диктуют необходимость поиска и/или разработки средств или методов коррекции поверхностного заряда эритроцитов, позволяющих использовать их с целью лечения и профилактики микроваскулярных и сосудистых нарушений при МС.

Заключение

У 89% больных МС отмечается статистически значимое снижение ЭЗЭ. Уровень ЭЗЭ статистически значимо зависел от возраста больных МС ($r=-0,43$, $p<0,05$) и продолжительности заболевания ($r=-0,83$, $p<0,05$). Показатели ЭЗЭ статистически значимо зависели от факта наличия, длительности гипергликемии и уровня HbA_{1c} у лиц с МС.

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. Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: MIA; 2016. (In Russ.) [Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва: МИА; 2016].
2. Surikova T.P. The study of the dependence of the erythrocyte charge in patients with diabetes mellitus, depending on the severity of its course. Astrakhan Medical Journal. 2012;2(7):206-7. (In Russ.) [Сурикова Т.П. Изучение зависимости заряда эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести его протекания. Астраханский Медицинский Журнал. 2012;2(7):206-7].
3. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Murashko N.A. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. Kardiologiya. 2016;7(56):14-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. Кардиология. 2016;7(56):14-9]. doi: 10.18565/cardio.2016.6.14-19.
4. Hamlin S.K., Benedik P.S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics. Crit Care Nurs Clin North Am. 2014;26(3):337-44. doi: 10.1016/j.ccell.2014.04.005.
5. Ghomari-Boukhateem H., Bouhouicha A., Mekki K., et al. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents. Arch Med Sci. 2017;13(1):46-52. doi: 10.5114/aoms.2017.64713.
6. Revin V.V., Klenova N.A., Gromova N.V. et al. Physical and Chemical Processes and the Morphofunctional Characteristics of Human Erythrocytes in Hyperglycaemia. Front Physiol. 2017; 8:606. doi: 10.3389/fphys.2017.00606.
7. Kowalczyk E., Kowalski J., Błaszczyk J., et al. Estimation of cell membrane properties and erythrocyte red-ox balance in patients with metabolic syndrome Mol Biol Rep. 2012;39(12):1113-8. doi: 10.1007/s11033-012-2017-x.
8. Pytel E., Olszewska-Banaszczyk M., Koter-Michalak M., et al. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients. Biochem Cell Biol. 2013;91(5):315-8. doi: 10.1139/bcb-2013-0027.
9. Ziobro A., Duchnowicz P., Mulik A., et al. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome. Mol Cell Biochem. 2013;378(1-2):267-73. doi: 10.1007/s11010-013-1617-7.
10. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian guidelines (2nd revision; 2009). Available at: http://www.scario.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. Checked by Apr 10, 2018. (In Russ.) [Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (2й пересмотр; 2009). Доступно на: http://www.scario.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. Проверено 10.04.2018].
11. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., et al. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome Clin Hemorheol Microcirc. 2014;57(1):73-83. doi: 10.3233/CH-131792.
12. Gyawali P., Richards R.S., Bwititi P.T., et al. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. Blood Cells Mol Dis. 2015;54(4):360-3. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.01.005.
13. Gyawali P., Richards R.S., Tinley P., et al. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;4:64(1):1-5. doi:10.3233/CH-152033.
14. Brun J.F., Varlet-Marie E., Fedou C., et al. Are metabolically healthy obese patients also hemorheologically healthy? Clin Hemorheol Microcirc. 2015;61(1):39-46. doi: 10.3233/CH-141868.
15. Olszewska-Banaszczyk M., Jackowska P., Gorzelak-Pabis P., et al. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease. Pharmacol Rep. 2017;20;70(2):258-62. doi: 10.1016/j.pharep.2017.11.004.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Tatyana V. Koroleva – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Anna E. Bragina – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Maria G. Kudryavtseva – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Natalia A. Druzhinina – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Mikhail V. Pisarev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Королева Татьяна Вениаминовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Брагина Анна Евгеньевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кудрявцева Мария Георгиевна – аспирант, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Дружинина Наталья Александровна – ассистент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Писарев Михаил Владимирович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Мониторинг эффективности и безопасности высоких доз аторвастатина при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Людмила Ивановна Саямова, Светлана Сергеевна Фадеева,
Алена Владимировна Голубева, Юлия Анатольевна Томашевская,
Валентин Эливич Олейников*

Пензенский государственный университет. Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40

Цель. Изучить эффективность достижения целевого уровня параметров липидного профиля и безопасности терапии аторвастатином в различных дозах у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ).

Материал и методы. В одноцентровое открытое проспективное контролируемое исследование включено 90 больных ИМпСТ в возрасте от 32 до 65 лет. В первые 24-96 ч от начала заболевания включенные в исследование лица были рандомизированы в две группы: в первую вошли 43 пациента, принимавшие высокодозовую статинотерапию – 80 мг/сут аторвастатина (группа 1), во вторую (группа 2) – 47 больных, получавшие аторвастатин 20 мг/сут. Обследование больных ИМпСТ включало оценку показателей липидного спектра, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы (КФК), С-реактивного белка (СРБ), мозгового натрийуретического пептида (BNP), креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозы крови.

Результаты. Через 24 нед в группе 1 выявлено снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 52,4% ($p < 0,001$). Достижение целевого уровня показателя наблюдалось у 46% больных, и снижение ХС ЛПНП $> 50\%$ от исходных значений – еще в 26% случаев. В группе 2 ХС ЛПНП снизился на 33% ($p < 0,001$); достижение целевого уровня ХС ЛПНП выявлено у 17%, а снижение более чем наполовину – у 15% больных. Через 24 нед в группах сравнения выявлено статистически значимое снижение активности печеночных трансаминаз по сравнению с исходными значениями. В группе 1 уровень СРБ снизился в 9,1 раз ($p < 0,001$), а в группе 2 – в 7,8 раз ($p < 0,001$). Также отмечено снижение уровня BNP в группе 1 на 60% ($p = 0,005$), а в группе 2 – на 33,8% ($p < 0,001$). Уровни КФК, креатинина и СКФ в группах сравнения не изменились. Через 24 нед в группах выявлено сопоставимое снижение концентрации глюкозы в венозной крови натощак.

Заключение. Выявленный гиполипидемический и плеiotропные эффекты подтверждают необходимость применения аторвастатина в дозе 80 мг. Отсутствие динамики уровня печеночных трансаминаз, КФК, серьезных нежелательных эффектов свидетельствует в пользу безопасности использования высокодозовой статинотерапии у больных ИМпСТ с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; высокодозовая статинотерапия; липидный профиль; плеiotропные эффекты; С-реактивный белок; мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Саямова Л.И., Фадеева С.С., Голубева А.В., Томашевская Ю.А., Олейников В.Э. Мониторинг эффективности и безопасности высоких доз аторвастатина при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):190-196. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-190-196

Monitoring of the Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Lyudmila I. Salyamova, Svetlana S. Fadeeva, Alyona V. Golubeva, Yuliya A. Tomashevskaya, Valentin E. Oleynikov*
Penza State University. Krasnaya ul. 40, Penza, 440026 Russia

Aim. To study the effectiveness of achievement of lipid profile target levels and safety of therapy with atorvastatin in different doses in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The open prospective controlled single-center study included 90 patients with STEMI aged 32 to 65 years. In the first 24-96 hours from the disease onset the patients were randomized into two groups: the first group included 43 patients who received high-dose statin therapy – atorvastatin 80 mg/day (Group 1), the second group (Group 2) – 47 patients receiving atorvastatin 20 mg/day. Examination of patients with STEMI included the assessment of plasma lipid profile, blood levels of hepatic transaminases, creatine phosphokinase (CPK), C-reactive protein (CRP), brain natriuretic peptide (BNP), creatinine, glucose and glomerular filtration rate calculation.

Results. A decrease in the level of low density cholesterol (LDC) by 52.4% ($p < 0.001$) was found after 24 weeks in Group 1. Achieving the target LDC level was found in 46% of patients and a decrease of LDC $> 50\%$ from the baseline – in another 26%. LDC decreased by 33% in Group 2 ($p < 0.001$). Achieving the target LDC level was found in 17% and a decrease of LDC $> 50\%$ – in 15% of patients. After 24 weeks, a statistically significant decrease in hepatic transaminase activity was found in the both groups in comparison with the baseline level. The level of CRP decreased 9.1 times ($p < 0.001$) in Group 1, and 7.8 times ($p < 0.001$) – in Group 2. Reduction in the level of BNP was also found in Group 1 by 60% ($p = 0.005$), and in Group 2 – by 33.8% ($p < 0.001$). The levels of CPK, creatinine and GFR in the both groups did not change. A comparable decrease in fasting glycemia was found after 24 weeks in the both groups.

Conclusion. The revealed lipid-lowering and pleiotropic effects confirm the necessity of using atorvastatin 80 mg. The absence of changes in the level of transaminases, CPK, serious adverse effects indicates the safety of the use of high-dose statin therapy in STEMI patients for the secondary prevention of cardiovascular events.

Keywords: myocardial infarction with ST-segment elevation; high-dose statinotherapy; lipid profile; pleiotropic effects; C-reactive protein; brain natriuretic peptide.

For citation: Salyamova L.I., Fadeeva S.S., Golubeva A.V., Tomashevskaya Y.A., Oleynikov V.E. Monitoring of the Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):190-196. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-190-196

Received / Поступила: 07.02.2018
Accepted / Принята в печать: 12.03.2018

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

Дислипидемия является одним из ключевых факторов развития и прогрессирования атеросклероза артерий различного калибра, занимая важное место в структуре факторов риска кардиоваскулярной патологии. Особую группу представляют лица очень высокого риска, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС). Данное заболевание остается ведущей причиной смерти в мире, особенно, в странах со средним и высоким уровнем дохода. Так, в 2015 г. из 56,4 млн всех случаев гибели людей на кардиоваскулярную патологию пришлось 15 млн, в том числе на ИБС – 8,76 млн летальных исходов [1].

К важным принципам как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий относится медикаментозная коррекция нарушений обмена холестерина. На сегодняшний день основной группой гиполипидемических средств, применяемых в кардиологии, являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, или статины [2]. По данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) применение препаратов этой группы способствует улучшению прогноза у лиц с острой и хронической формами ИБС [3-5].

Согласно Рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [2], «...у пациентов группы очень высокого риска целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет $\leq 1,8$ ммоль/л, и/или, в случае невозможности его достижения, рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения». В рекомендациях VI пересмотра (2017) были введены новые оптимальные значения ХС ЛПНП ($\leq 1,5$ ммоль/л) [6]. Однако на фоне терапии статинами целевые значения ХС ЛПНП часто не достигаются. Причинами неэффективности применения липидкорректирующего лечения могут быть низкая приверженность пациентов и назначение препаратов в неадекватных дозах [7]. Так, по данным кросс-секционного (одномоментного) исследования DYSIS-RUSSIA среди 1396 включенных в исследование пациентов высокого сердечно-сосудистого риска целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л был диагностирован только у 12,2%. При этом в целом по группе показатель составил 2,7 ммоль/л [8].

Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности достижения целевого уровня параметров липидного профиля и безопасности терапии аторвастатином в различных дозах у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ).

Материал и методы

В одноцентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование включено 90 больных ИМнСТ в возрасте от 32

до 65 лет, госпитализированных в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко».

Протокол клинического исследования «Оценка влияния агрессивной терапии аторвастатином на деформационные характеристики миокарда, сосудистую ригидность, показатели суточного мониторирования ЭКГ и качество жизни у больных ИМнСТ (КОНТРАСТ)» был одобрен локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Все пациенты подписывали информированное согласие. Идентификационный номер клинического испытания – NCT02590653 (clinicaltrials.gov).

Критерии включения в исследование: наличие подтвержденного ИМнСТ по данным электрокардиографии, диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы – КФК-МВ); наличие по результатам коронароангиографии гемодинамически значимого стеноза только одной коронарной артерии (инфаркт-связанная артерия) при окклюзии других артерий $< 50\%$, а ствола левой венечной артерии – $< 30\%$.

Критериями исключения являлись возраст больных старше 65 лет; повторный или рецидивирующий инфаркты миокарда; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; фракция выброса $< 40\%$; величина комплекса QRS > 100 мс; сахарный диабет (СД) 1 типа; СД 2 типа, требующий медикаментозной коррекции инсулином; активные заболевания печени, или повышение активности «печеночных» ферментов неясного генеза; индивидуальная непереносимость статинов.

В первые 24-96 ч от начала заболевания включенные в исследование лица были рандомизированы в две группы методом генерации случайных чисел. В группу 1 вошли 43 больных ИМнСТ, принимавших высокодозовую статинотерапию – аторвастатин 80 мг/сут. Группу 2 составили 47 пациентов, получавших аторвастатин 20 мг/сут.

Исследование биохимических показателей крови проводили с помощью прибора OLYMPUS AU400 (Olympus Corporation, Япония). Липидный профиль оценивали на 7-9 сут от начала заболевания, а также на 12-й и на 24-й нед наблюдения по уровню общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Безопасность аторвастатина в дозе 20-80 мг определяли по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), КФК исходно и через 12, 24 нед; в группе ВД – дополнительно во время промежуточной контрольной точки – 6 нед после ИМнСТ. Кроме того, анализировали уровень С-реактивного белка (СРБ), мозговой натрийуретический пептид (BNP), креатинин крови и скорость

клубочковой фильтрации (СКФ) на 7-9 сут и 24-й нед. Уровень гликемии определяли при поступлении и через 24 нед терапии. В случае исходно повышенного значения показателя проводили его повторный анализ на 10-12 сут.

При обработке результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. При асимметричном распределении значения представлены в виде Me (Q25%; Q75%), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты

В группе 1 через 24 нед один больной выбыл из исследования в связи с переездом в другой город; три пациента были переведены в группу сравнения по причине развития крапивницы ($n=1$), выраженной тахикардии и гипертермии ($n=1$), патологического повышения печеночных трансаминаз ($n=1$). В группе 2 два человека выбыли из исследования в связи с низкой приверженностью; один больной умер на 16-е сут вследствие разрыва левого желудочка, острой сердечной недостаточности.

Таким образом, через 24 нед в группе 1 исследование продолжали 39 пациентов (средний возраст $52,3 \pm 8,4$ лет). В группе 2 через 24 нед исследование продолжали 47 больных (средний возраст $51,2 \pm 9,4$ лет). Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, росту, индексу массы тела, уровню офис-

ного артериального давления, анамнезу и факторам риска ИБС.

На 7-9 сут пациенты обеих групп не отличались по параметрам липидного профиля (табл. 1). Через 24 нед в группе 2 выявлена значительная положительная динамика: ОХС снизился на 45,9%, ХС ЛПНП – на 52,4% [исходно ХС ЛПНП $> 1,8$ ммоль/л имели 37 (95%) человек]. При повторном исследовании достижение целевого уровня ХС ЛПНП наблюдалось у 18 больных (46%), и снижение ХС ЛПНП более 50% от исходных значений – еще у 10 человек (26%). В тоже время в группе 2 динамика уровней ОХС и ХС ЛПНП была менее выраженной: снижение на 26,8%, и 33%, соответственно. При этом на момент включения у всех пациентов ХС ЛПНП превышал пороговые значения. Через 24 нед в группе 2 выявлено достижение целевого уровня показателя у 8 человек (17%), а у 7 больных (15%) ХС ЛПНП снизился более чем на половину.

Анализ динамики ХС ЛПВП проведен согласно актуальным рекомендациям [2], и в зависимости от исходного уровня данного показателя. У лиц с исходно сниженным уровнем ХС ЛПВП изменений не наблюдалось: в группе 1 у 12 человек – $0,88$ ($0,79; 0,94$), через 24 нед – $0,90 \pm 0,22$ ммоль/л ($p=0,76$); в группе 2 у 15 больных, соответственно, $0,96 \pm 0,07$ и $1,03 \pm 0,32$ ммоль/л ($p=0,44$). В подгруппах с повышенным уровнем ХС ЛПВП его нормализация как в группе 1 (с $1,34 \pm 0,16$ до $1,09 \pm 0,28$ ммоль/л у 27 пациентов; $p<0,01$), так и в группе 2 (с $1,30$ ($1,16; 1,69$) до $1,20$ ($0,98; 1,33$) ммоль/л у 32 больных; $p<0,01$).

Table 1. Changes in laboratory indicators during the time of observation in the study groups

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей за время наблюдения в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n=39)		Группа 2 (n=47)	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
ОХС, ммоль/л	$6,1 \pm 1,3$	$3,3 \pm 0,6^{***}$	$5,6$ ($5,1; 6,4$)	$4,1 \pm 1,0^{***+++}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,2 \pm 1,3$	$2,0 \pm 0,4^{***}$	$3,9$ ($3,3; 4,5$)	$2,6 \pm 0,7^{***+++}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,25$	$1,03 \pm 0,27^{***}$	$1,12$ ($1,0; 1,38$)	$1,06$ ($0,89; 1,29$)**
ТГ, ммоль/л	$1,3$ ($0,7; 2,0$)	$1,2$ ($1,0; 1,4$)	$1,3$ ($0,8; 1,6$)	$1,2$ ($0,9; 1,8$)
СРБ, мг/л	$12,7$ ($4,8; 22,6$)	$1,4$ ($0,8; 2,2$)***	$9,4$ ($4,0; 14,3$)	$1,2$ ($0,7; 3,0$)***
Креатинин, ммоль/л	$89,9 \pm 14,7$	$87,9$ ($79,9; 98,4$)	$89,7 \pm 19,6$	$89,6 \pm 11,4$
СКФ, мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	$86,3 \pm 19,5$	$83,9 \pm 15,0$	$83,5$ ($67; 102$)	$84,0 \pm 13,1$
BNP, пг/мл	$82,3$ ($22,9; 120,4$)	33 ($21,6; 69,5$)**	$79,7$ ($47,2; 164,4$)	$52,8$ ($16; 82,6$)***
Глюкоза, ммоль/л	$6,8$ ($6,0; 7,8$)	$5,8 \pm 0,8^{***}$	$6,3$ ($5,5; 7,5$)	$5,7$ ($5,3; 6,4$)*

Данные представлены в виде $M \pm SD$ при параметрическом распределении, в виде Me (Q25%; Q75%) – при непараметрическом
 * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением; +++ $p<0,001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 СРБ – С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, BNP – мозговой натрийуретический пептид

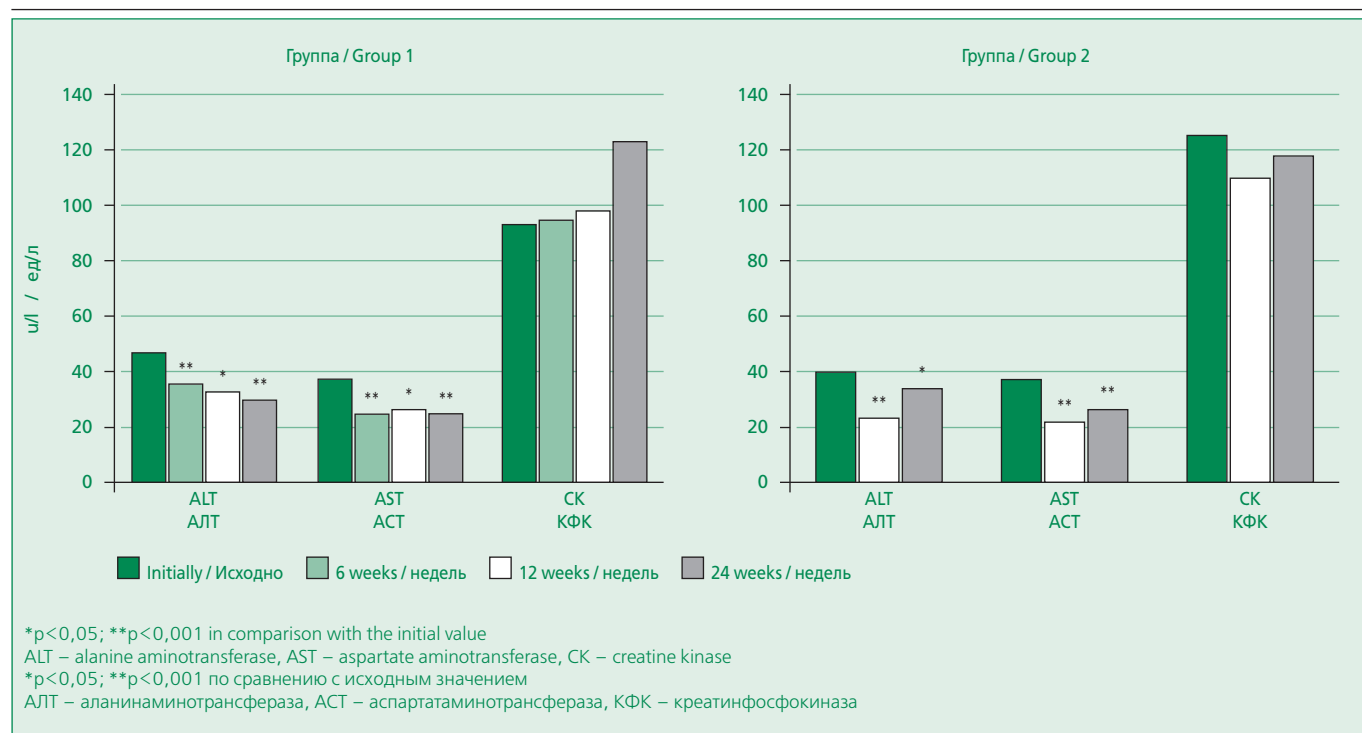


Figure 1. Changes in liver transaminases and creatine kinase during the observation period in the study groups
Рисунок 1. Динамика активности печеночных трансаминаз и КФК за время наблюдения в исследуемых группах

Уровень ТГ в обеих группах существенно не изменился. При детальном анализе выявлено, что уровень показателя $>1,7$ ммоль/л наблюдался у 13 больных группы 1 [3,1 (2,1; 4,2) ммоль/л] и у 10 человек группы 2 [2,3 (1,9; 2,7) ммоль/л]. Через 24 нед в группе 1 повышенные уровни ТГ выявлены у 7 больных, в среднем составив $2,5 \pm 0,7$ ммоль/л. В группе 2 при повторном исследовании уровень ТГ $>1,7$ ммоль/л зафиксирован у 11 пациентов [в среднем – $2,5$ (2,2; 3,4) ммоль/л].

Применение аторвастатина в различных дозах продемонстрировало высокую безопасность у больных ИМнСТ. На фоне 24-недельной терапии в группах сравнения выявлено статистически значимое снижение печеночных трансаминаз по сравнению с исходными значениями. Уровень КФК в целом по группам существенно не изменился (рис. 1), случаев отмены препарата по причине повышения КФК не было.

Больные ИМнСТ исходно не различались по уровню СРБ. При анализе показателя в динамике выявлен его статистически значимый регресс в группе 1 – в 9,1 раз ($p<0,001$), в группе 2 – в 7,8 раз ($p<0,001$; табл. 1).

Исходно больные обеих групп имели сопоставимые значения BNP. Через 24 нед терапии в группе 1 отмечено снижение показателя на 60% ($p=0,005$), в группе 2 – на 33,8% ($p<0,001$).

Уровни креатинина и СКФ в группах сравнения на 7-9 сут от начала ИМнСТ не различались между собой, и не претерпели статистически значимых изменений

на фоне терапии различными дозами аторвастатина.

Через 24 нед наблюдения выявлено сопоставимое снижение глюкозы крови натощак в сравниваемых группах. При детальном анализе значения глюкозы крови натощак $>6,1$ ммоль/л при поступлении в группу 1 имели 29 человек (74,4%) при среднем уровне $7,3$ (6,6; 8,1) ммоль/л. При повторном определении глюкозы у этих пациентов на 10-12-й день госпитализации показатель составил $6,0 \pm 1,2$ ммоль/л, не претерпевая изменений к 24-й нед лечения (табл. 1). При этом повышенные уровни гликемии отмечались у 14 человек (35,9%; $6,7 \pm 0,6$ ммоль/л). Необходимо отметить, что только у одного из них исходно не было лабораторных признаков нарушенного углеводного обмена. Схожие результаты получены в группе 2: при поступлении 26 пациентов (55%) имели повышенный уровень глюкозы крови – $7,5$ (6,9; 8,3) ммоль/л. В дальнейшем на 10-12 сут значения глюкозы в группе составили $5,8$ (5,2; 6,4) ммоль/л, сохраняясь на данном уровне и через 24 нед наблюдения. При этом 17 пациентов (36,2%) группы 2 имели повышенный уровень глюкозы крови при повторном обследовании – $7,1$ (6,4; 8,0) ммоль/л, из них 5 человек исходно имели нормальные значения показателя.

Обсуждение

На сегодняшний день статины являются самыми эффективными гиполипидемическими средствами, активно используемыми для первичной и вторич-

ной профилактики сердечно-сосудистых событий. Помимо основного действия – ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы, эта группа препаратов обладает целым рядом положительных биологических свойств. Аторвастатин – синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы третьего поколения с липофильными свойствами был изучен в большом количестве РКИ, и к настоящему моменту является одним из основных средств лечения больных с сердечно-сосудистой патологией. Эффективность его применения при лечении пациентов с острым коронарным синдромом продемонстрирована в таких исследованиях, как MIRACLE, PROVE-IT-TIMI, ARMYDA-ACS, глобальный регистр GRACE [9].

Улучшение прогноза пациентов, принимающих статины, обусловлено, в первую очередь, влиянием препаратов на липидный обмен. Результаты проведенного мета-анализа 26 РКИ с участием 170000 больных продемонстрировали, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается сокращением риска общей смертности на 10%, преимущественно, за счет уменьшения смерти от ИБС и других кардиальных причин [10]. В настоящем исследовании наблюдался дозозависимый эффект влияния аторвастатина на ОХС и ХС ЛПНП. Как отмечалось, в группе высоких доз показатели снизились на 45,9% и 58,3%, соответственно; в группе низких доз – на 26,8% и 39,4%, соответственно. Причем, статистически значимые отличия между группами зарегистрированы уже через 12 нед фармакотерапии, и сохранялись на 24-й нед лечения. Важно отметить, что использование максимальных доз аторвастатина способствовало более эффективному контролю атерогенной фракции липидов. Схожие результаты по влиянию аторвастатина 80 мг на ХС ЛПНП получены в исследовании STELLAR, в котором этот показатель снизился на 51% [11].

Известно, что действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на ТГ определяется их исходным уровнем. В нашем исследовании средние значения показателя в группах сравнения не претерпевали изменений. Вероятно, отсутствие выраженной динамики ТГ обусловлено небольшой распространенностью гипертриглицеридемии у включенных в исследование лиц: 13 больных группы высоких доз (33%) и 10 – группы низких доз (21%).

Вопрос влияния аторвастатина на уровень ХС ЛПВП остается дискуссионным. Ряд авторов указывают на благоприятное действие препарата на этот показатель. Так, по данным Sadeghi R. и соавт. у больных с ишемическим цереброваскулярным событием лечение аторвастатином в дозе 20 и 40 мг на протяжении 3-х мес сопровождалось сопоставимым приростом антиатерогенных липопротеидов на 11% и 11,4% [12]. В другом исследовании на фоне высокодозовой

статинотерапии у больных ИБС не было выявлено статистически значимых изменений параметра [13]. В настоящей работе наблюдалось снижение ХС ЛПВП: при применении 80 мг аторвастатина на 13%, и 20 мг – на 5,4%.

Безопасность применения статинов в максимальных дозах остается исключительно важным вопросом, так как нередко является причиной недостаточной приверженности пациентов и терапевтической инертности, особенно, врачей амбулаторного звена [7, 8]. В настоящем исследовании аторвастатин в дозе 20 и 80 мг хорошо переносился пациентами. Мы не регистрировали серьезных нежелательных явлений в обеих группах, в том числе – случаев развития миокардита. Тем не менее, побочные эффекты, потребовавшие коррекции дозы препарата, отмечались у трех пациентов группы высоких доз (7%). При этом уровень печеночных трансаминаз, превышающий пороговые значения в три и более раза, был выявлен только у одного больного (2,5%). Полученные результаты согласуются с данными исследования MIRACLE, в котором частота этого побочного эффекта на фоне терапии аторвастатином в максимальной дозе наблюдалась также в 2,5% случаев [14].

Важным плейотропным эффектом аторвастатина является его противовоспалительное действие, обусловленное влиянием таких цитокинов, как тканевый фактор некроза α , интерферон γ , иммуномодулятор Т-лимфоцитов, а также уменьшение СРБ [15]. Прямой противовоспалительный эффект аторвастатина продемонстрирован в многоцентровом исследовании CAP study. У больных ИБС с небольшими признаками воспаления (концентрация в СРБ 1,5-15,0 мг/л) и нормальными показателями липидного профиля на фоне терапии аторвастатином 80 мг произошло снижение показателя на 36,4% через 5 нед наблюдения и через 26 нед – на 57,1% ($p < 0,001$). В то время как в контрольной группе (10 мг) динамика параметра составила, соответственно, 25% и 24,3% ($p < 0,01$) [16]. В настоящем исследовании значения СРБ исходно были повышены: в группе высоких доз в 74,4%, низких – в 71,4% случаев, в связи с резорбционно-некротическим синдромом при ИМпСТ. Выраженное снижение СРБ в группах сравнения через 24 нед наблюдения, разумеется, связано не только с противовоспалительным действием аторвастатина, но и с завершением репаративных процессов в миокарде.

Повышенный уровень BNP ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе – с краткосрочным риском летального исхода больных с ИМпСТ [17]. В настоящей работе наблюдалось снижение BNP на фоне длительной терапии аторвастатином, более выраженное в группе высоких доз. Полученные резуль-

таты согласуются с данными Liu H.L. и соавт., полученными в 24-недельном исследовании 102 пациентов с ИМпСТ, которых разделили на три группы. В группу А вошли 32 человека, получавших аторвастатин 80 мг перед ЧКВ с последующим назначением 40 мг в течение 4 нед, затем 20 мг на протяжении 20 нед группу В составили 32 пациента, которым начинали фармакотерапию только после ЧКВ препаратом в тех же дозах. В группу С были включены 38 пациентов, принимавших аторвастатин 20 мг на протяжении всего периода наблюдения без назначения нагрузочной дозы перед ЧКВ. Согласно результатам исследования через 24 нед в группе А были зарегистрированы наименьшие значения BNP [18].

В последнее время идет активное обсуждение риска развития СД 2 типа на фоне терапии статинами. По результатам мета-анализа Navarese и соавт. с участием 17 РКИ и более 113000 пациентов частота возникновения новых случаев диабета преобладала по сравнению с плацебо, и не различалась при применении различных доз статинов [19]. В мета-анализе 9 РКИ продолжительностью 3,6 лет у 9696 больных СД 2 типа на фоне статинотерапии выявлен незначительный, но достоверный прирост уровня гликированного гемоглобина – на 0,12% (95% доверительный интервал 0,04-0,200) [20]. С другой стороны, острый ИМ может инициировать развитие инсулинорезистентности, в дальнейшем нередко приводящей к СД 2 типа [21]. Важно подчеркнуть, что на момент включения больных в наше исследование 66% имели признаки

нарушенного углеводного обмена. Терапия аторвастатином не сопровождалась выраженными изменениями глюкозы крови как в группе высокодозовой, так и в группе низкодозовой статинотерапии.

Закключение

По результатам настоящего исследования выраженный гиполипидемический, противовоспалительный, и другие плеiotропные эффекты подтверждают необходимость применения аторвастатина в дозе 40-80 мг. Отсутствие динамики уровня печеночных трансаминаз, КФК, серьезных нежелательных эффектов свидетельствует в пользу безопасности использования высокодозовой статинотерапии у больных ИМпСТ с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой помощи проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ «Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования» (18.1369.2017/4.6).

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

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

References / Литература

1. WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Zheneva: WHO; 2013.
2. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2012;4:5-52. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2012;4:5-52].
3. Rojer V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):e2-e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
4. Koren M.J., Hunninghake D.B. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1772-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
5. Aronov D. M., Bubnova M. G. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I. CardioSomatika. 2012;3:55-64. (In Russ.) [Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плеiotропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. CardioSomatika. 2012;3:55-64].
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;3:5-22].
7. Boytsov S. A., Susekov, A. V., Aronov D. M., et al. Topical issues of statin therapy in clinical practice. The meeting of the Council of experts. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011;1:67-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Совещание совета экспертов. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;1:67-9].
8. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P. et al. (on behalf of the researchers DYSIS). Persistent violations of lipid spectrum in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (the Russian part of the study DYSIS). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и соавт. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(4):70-8].
9. Ruda M. Ya., O. V. Averkoy, et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. Cardiology Bulletin. 2014;4:3-60. (In Russ.) [Руда М.Я., Аверков О.В. и соавт. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический Вестник. 2014;4:3-60].
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
11. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C. et al. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. Clin Ther. 2004;26(9):1388-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006.
12. Sadeghi R., Asadpour-Pirafar M., Asadollahi M., et al. The effects of different doses of atorvastatin on serum lipid profile, glycemic control, and liver enzymes in patients with ischemic cerebrovascular accident. ARYA Atheroscler. 2014;10(6):298-304.
13. Oleynikov V. E., Matrosova I. B., Melnikova E. A. The dynamics of indices of vascular stiffness and lipid metabolism in patients with ischemic heart disease on the background of treatment with high

- doses of atorvastatin. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2013;3(12):17-24. (In Russ.) [Олейников В.Э., Матросова И.Б., Мельникова Е.А. Динамика показателей сосудистой ригидности и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения высокими дозами аторвастатина. Атеросклероз и Дислипидемии. 2013;3(12):17-24].
14. Drapkina O. M., Ashihmin Ya. I. Acute coronary syndrome. When to prescribe statins? Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011;3:40-4. (In Russ.) [Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Острый коронарный синдром. Когда назначить статины? Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;3:40-4].
15. Aronov D. M. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study: focus on atorvastatin. Part III. Mechanisms of pleiotropy of statins. CardioSomatika. 2013; 2: 20-6. (In Russ.) [Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов. CardioСоматика. 2013;2:20-6].
16. Bonnet J., McPherson R., Tedgui A., et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. Clin Ther. 2008;30(12):2298-313. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.12.023.
17. Kumar A., Cannon C.P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. Mayo Clin Proc. 2009;84(10):917-38.
18. Liu H.L., Yang Y., Yang S.L. Administration of a loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention prevents inflammation and reduces myocardial injury in STEMI patients: a randomized clinical study. Clin Ther. 2013;35(3):261-72. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.009.
19. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F., et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2013;111(8):1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037.
20. Erqou S., Lee C.C., Adler A.I. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2014;57(12):2444-52. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x.
21. Barbarash O. L., Gruzdeva O. V., Akbasheva O. E. et al. Clinical and biochemical predictors of the manifestation of diabetes mellitus after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2014;3(107):87-94. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и соавт. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. Российский Кардиологический Журнал. 2014;3(107):87-94].

About the Authors:

Lyudmila I. Salyamova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University
Svetlana S. Fadeeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University
Alyona V. Golubeva – MD, Postgraduate Student, Chair of Therapy, Penza State University
Yuliya A. Tomashevskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Penza State University
Valentin E. Oleynikov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Penza State University

Сведения об авторах:

Салямова Людмила Ивановна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Фадеева Светлана Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Голубева Алена Владимировна – аспирант, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Томашевская Юлия Анатольевна – к.м.н., доцент, кафедра терапии, Пензенский государственный университет
Олейников Валентин Элиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Пензенский государственный университет

Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Сергей Федорович Задворьев^{1*}, Артем Алексеевич Яковлев^{1,2},
Александр Сергеевич Пушкин¹, Светлана Александровна Рукавишникова¹,
Александр Евгеньевич Филиппов^{2,3}, Андрей Григорьевич Обрезан^{2,3}

¹ Городская многопрофильная больница №2
Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

² Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

³ Международный медицинский центр «СОГАЗ»
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

Актуальность. Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина (СКД) является одним из изученных способов контроля безопасности препарата при длительном приеме, хотя практическая применимость мониторирующей концентрации сердечных гликозидов при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма не изучена.

Цель. Оценить потенциальную пользу лабораторного мониторинга дигоксина «на старте» терапии и возможное влияние мониторинга на выбор безопасной схемы лечения препаратом пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведен анализ СКД у пациентов с пароксизмальной или персистирующей (n=142) и постоянной формой ФП (n=48), которым была назначена терапия дигоксином. При анализе результатов лечения учитывались антропометрические особенности, коморбидность, анамнез основного заболевания, сопутствующая терапия, выраженность признаков ремоделирования миокарда и наличие нарушений сердечного ритма и/или проводимости до и после назначения терапии. СКД определяли через 20 ч после начала терапии и после восстановления синусового ритма, или, при персистировании аритмии, через 1 нед от начала терапии.

Результаты. В течение первой недели после инициации терапии дигоксином частота возникновения неспецифических изменений реполяризации на ЭКГ составила 54%, частота нарушений внутрисердечного проведения высоких степеней составила 28%. Выявлена зависимость между СКД в первую неделю лечения и риском побочных эффектов – нарушениями атриовентрикулярного или синоатриального проведения высоких градаций (средняя СКД $0,98 \pm 0,72$ нг/мл в группе с осложнениями, и $0,45 \pm 0,42$ – в группе без таковых, $p=0,015$), не коррелировавшая с клиническими признаками и интенсивностью терапии. Прием дигоксина при этом не являлся независимым фактором возникновения нарушений сердечного ритма. Сопоставление величины СКД, полученной прямым методом и рассчитанной при помощи валидированных калькуляторов, разработанных для анализа СКД при длительном приеме, не показало достоверной воспроизводимости расчетных данных.

Заключение. Мониторинг СКД в течение первой недели терапии (т.е., до установления стабильной СКД) может использоваться для учета и минимизации рисков клинически значимых нарушений внутрисердечного проведения на старте терапии. Существующие калькуляторы СКД не могут быть использованы в качестве альтернативы прямому определению. Необходимы дальнейшие исследования для определения клинически обоснованных пограничных значений безопасной СКД в условиях быстрой дигитализации.

Ключевые слова: дигоксин, персонализированная медицина, терапевтический мониторинг, сывороточная концентрация дигоксина, нарушения сердечного ритма и проводимости, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишникова С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):197-203. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-197-203

Monitoring of Serum Digoxin Concentration and Safety of Therapy with Digoxin in Patients with Atrial Fibrillation

Sergei F. Zadvorev^{1*}, Artem A. Yakovlev^{1,2}, Aleksandr S. Pushkin¹, Svetlana A. Rukavishnikova¹, Aleksandr E. Filippov^{2,3}, Andrey G. Obrezan^{2,3}

¹ St. Petersburg City Hospital №2. Uchebny per. 5, St. Petersburg, 194354 Russia

² Saint Petersburg State University. Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

³ International Medical Center "SOGAZ". Malaya Konyushennaya ul. 8, St. Petersburg, 191186 Russia

Background. Monitoring of serum digoxin concentration (SDC) is one of the approaches for controlling the safety of the long-term digoxin treatment, however, the benefits from SDC monitoring in paroxysmal arrhythmias have not been studied.

Aim. To evaluate the potential benefits of digoxin laboratory monitoring at the initiation of digoxin therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. A retrospective analysis of SDC was performed in patients with paroxysmal or persistent (n=142) and permanent AF (n=48) who received digoxin therapy. Anthropometric features, comorbidity, anamnesis of the underlying disease, concomitant therapy, severity of signs of myocardial remodeling and the presence of cardiac rhythm and/or conduction disorders before and after the treatment were considered to analyze the results of treatment. SDC was measured in 20 hours after digoxin treatment initiation and after restoration of sinus rhythm, or in 1 week after the start of therapy if arrhythmia persisted.

Results. During the first week after digoxin therapy initiation the rate of non-specific ECG repolarization abnormalities was 54%, the incidence of clinically significant conductivity disturbances – 28%. We found a relationship between SDC in the first week of treatment and the risk of high grade AV- or SA-conduction abnormalities after the restoration of sinus rhythm (mean SDC 0.98 ± 0.72 ng/dL in the group of patients with complications and 0.45 ± 0.42 – in the group without them, $p=0.015$); these complications did not correlate with clinical signs of digitalization or intensity of digoxin therapy. The intake of digoxin was not an independent factor for the occurrence of cardiac rhythm disturbances. Comparison of the direct SDC

measurements and the calculated values obtained with the valid calculators developed for the long-term digoxin use did not show reliable reproducibility of the calculated data.

Conclusion. SDC monitoring may be used during the first week of therapy (before the establishment of a steady-state SDC) to minimize the risks of clinically significant adverse effects of digoxin on intracardiac conduction at the start of therapy. The existing empiric SDC calculators are not suitable as an alternative to the direct measurement. Further studies are needed to determine the clinically valid borderline values of the safe SDC in the condition of rapid digitalization.

Keywords: digoxin, personalized therapy, therapeutic monitoring, serum digoxin concentration, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, heart failure.

For citation: Zadvorev S.F., Yakovlev A.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Filippov A.E., Obrezan A.G. Monitoring of Serum Digoxin Concentration and Safety of Therapy with Digoxin in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):197-203. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-197-203

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

Received / Поступила: 03.11.2017

Accepted / Принята в печать: 09.11.2017

Сердечные гликозиды, и, в частности, дигоксин, используются в кардиологии уже более 240 лет. Ввиду высокой вариабельности действия препарата, сложностей дозирования при пероральном приеме, узкого терапевтического диапазона, а также с учетом результатов ряда исследований, в которых была показана связь между приемом дигоксина и повышением смертности [1], спектр применения этого средства в последние 20 лет существенно сузился [2].

Несмотря на эти недостатки, у сердечных гликозидов сохранилась определенная ниша применения, закрепленная в действующих клинических рекомендациях. Наиболее распространено их применение при сочетании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП): среди таких пациентов доля принимающих дигоксин достигает 30-50% [3].

Представляет интерес инициация длительной терапии дигоксином с целью контроля частоты сердечных сокращений, особенно – в условиях неотложных состояний, в том числе при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. По отзывам практикующих врачей дигоксин занимает значимое место в лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых «острый» контроль частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) недостижим монотерапией препаратами первой линии (бета-адреноблокаторы или блокаторами кальциевых каналов) [4], а кардиоверсия представляется нежелательной ввиду бесперспективности контроля синусового ритма или давности пароксизма более 2 сут при невозможности исключения тромбоэмболических рисков.

Одним из способов повышения предсказуемости терапии сердечными гликозидами является терапевтический мониторинг препарата. Существуют отработанные методики определения сывороточной концентрации дигоксина (СКД), корреляция которых с клиническими исходами в отдельных клинических

группах хорошо изучена (в том числе и в проспективных исследованиях) [5]. В условиях длительного приема СКД коррелирует с неблагоприятными исходами у пациентов, принимающих сердечные гликозиды [5]. В то же время отсутствуют данные о клиническом значении определения СКД в условиях первых дней или недель терапии дигоксином. Дополнительную актуальность данному вопросу придает то, что вероятность осложнений терапии сердечными гликозидами наиболее велика именно в первые недели лечения, поскольку на достижение стационарной концентрации препарата в крови уходит от 1 нед до 3-х [6]. С целью упрощения мониторинга были предложены номограммы и формулы расчета СКД [7-10], однако их точность и клиническая значимость нуждается в проверке.

Цель: оценить потенциальную пользу мониторинга дигоксина «на старте» терапии, и возможное влияние мониторинга на выбор безопасной схемы лечения препаратом пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

Нами проведено нерандомизированное исследование по оценке влияния СКД на клинические эффекты курации пациентов с ФП. Все пациенты (n=190) дали добровольное информированное согласие на участие и на обработку персональных данных.

Все пациенты на момент включения в исследование имели нерегулярный сердечный ритм (фибрилляция или трепетание предсердий).

Основную группу пациентов составили 142 пациента с пароксизмальной персистирующей или часто рецидивирующей формой ФП длительностью на момент включения в протокол от 1 ч до 1 мес. В ее составе было выделено 3 подгруппы – подгруппа дигоксина (n=47), амиодарона (n=50), бета-адреноблокаторов (n=45).

Дополнительную группу для анализа составили больные с постоянной тахисистолической симптомной ФП ($n=48$), которым с целью контроля ЧСЖ был ранее ($n=21$) или в момент включения в протокол ($n=27$) назначен дигоксин.

Выбор стратегии лечения ФП и назначение лекарственных препаратов осуществлялись лечащим врачом стационара в соответствии с актуальными на момент включения (09.2015-06.2017) клиническими рекомендациями и стандартами ведения.

В протоколе исследования фиксировались параметры:

- Антропометрические показатели (пол, возраст, рост, масса тела, площадь поверхности и индекс массы тела);
- Особенности анамнеза заболевания (класс симптоматики нарушений ритма);
- Электрокардиографические (ЭКГ) и эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ремоделирования миокарда предсердий и левого желудочка (ЛЖ), перечень и дозировки принимаемых препаратов;
- Перечень принимаемых препаратов от момента включения в протокол до момента окончания наблюдения, с указанием дозировок;
- В группе пациентов, принимавших дигоксин, фиксировалась СКД через 20 ч после приема первой дозы и на момент окончания наблюдения (после восстановления ритма, либо, в случае персистирования аритмии, через 1 нед после первой дозы). Использовалась тест-система, разработанная для платформенных анализаторов «Architect» (Abbott Inc., США). СКД определялась хемилюминесцентным методом на микрочастицах, предел количественного определения тест-системы – 0,30 нг/мл. Данные о величине СКД не были доступны лечащему врачу в течение госпитализации.

• Доза дигоксина фиксировалась в каждый день приема, равно как и средняя доза, доза на момент окончания наблюдения и доза, в которой этот препарат был рекомендован для амбулаторного длительного приема (если таковая рекомендация была дана).

• Нежелательные реакции: появление *de novo* синоатриальной (СА) или атриовентрикулярной (АВ) блокады II степени тип 1 и выше, или гемодинамически значимых пауз асистолии по данным холтеровского ЭКГ-мониторирования, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям или рецидивы тахикардии.

Критериями окончания наблюдения являлись: восстановление синусового ритма или персистенция ФП не менее 7 дней от момента включения пациента в протокол.

Критерии исключения: проведение электроимпульсной терапии (ЭИТ) и смерть. В связи с проведением ЭИТ было исключено 3 пациента.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программной среде SPSS 17.0 (IBM Inc., США). Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену, U-критерий Манна-Уитни. В качестве критерия значимости использовалось значение $\alpha < 0,05$.

Результаты

Общие характеристики когорты пациентов. В совокупности были обследованы 190 человек: 93 пациента с пароксизмальной, 32 – с персистирующей и 48 – с постоянной формой ФП. Средний класс симптоматики аритмии по EHRA на момент включения у пациентов с пароксизмальной формой ФП составил $2,26 \pm 0,96$, и $2,08 \pm 0,77$ – у больных с постоянной ФП. Крупноволновая фибрилляция-трепетание предсердий отмечалось у 15,9% пациентов.

Когорта пациентов, принимавших дигоксин с целью контроля ЧСЖ, составила 33% от группы пациентов с пароксизмальными аритмиями ($n=47$). Все больные, включенные в исследование с постоянной формой ФП, на момент оценки также принимали дигоксин. В группе больных, принимавших дигоксин, средняя ширина комплекса QRS составила 95,2 мс, средний поперечный размер левого предсердия (ЛП) составил $43,2 \pm 4,05$ мм, индекс ЛП по площади поверхности тела (ППТ) – $23,3 \pm 3,08$ мм/м². Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Профиль клинических побочных эффектов. Желудочковые нарушения ритма с частотой эктопической активностью более 2-3 экстрасистол в мин, пароксизмы групповых экстрасистол или *de novo* пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии после начала терапии дигоксином в совокупности возникали в 6,8% случаев. Случаи внезапной сердечной смерти или фибрилляции желудочков не отмечались.

Преходящие изменения на ЭКГ, такие как «корытообразная» диффузная депрессия сегмента ST или желудочковая парасистолия, отмечались в 54% группы приема дигоксина. Клинически значимые побочные эффекты, такие как выраженная брадикардия с ЧСЖ менее 50 уд/мин, *de novo* клинические значимые паузы асистолии или СА- или АВ-блокада II степени 1 типа или выше, отмечались в 29% случаев лечения дигоксином, что было сопоставимо с частотой в других группах. В 1 случае после восстановления синусового ритма (в группе дигоксина) отмечалась полная поперечная блокада, и были определены экстренные показания к электрокардиостимуляции.

Сывороточная концентрация дигоксина, ее соответствие клиническим калькуляторам, динамика и влияющие на нее факторы. СКД была

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов

Параметр	Дигоксин (n=47)	Амиодарон (n=50)	Бета-адреноблокаторы (n=45)	Дигоксин (n=48)	Все пациенты (n=190)
Общие клинические характеристики					
Возраст, лет	71,8 ± 10,4	69,3 ± 10,9	70,7 ± 9,9	74,2 ± 9,26	70,8 ± 10,4
Женщины, %	60,0	60,3	55,7	68,2	60,6
ППТ, м ²	1,90 ± 0,24	1,91 ± 0,37	2,01 ± 0,31	1,88 ± 0,23	1,92 ± 0,30
ИМТ, кг/м ²	27,9 ± 5,80	28,8 ± 7,09	30,97 ± 7,84	28,1 ± 4,7	28,7 ± 6,1
Давность пароксизма ФП на момент поступления, ч	65,6 ± 84,3	30,5 ± 48,1	58,9 ± 100,9	-	45,5 ± 83,0
Средний класс mEHRA при поступлении	2,26 ± 0,91	2,39 ± 0,77	1,79 ± 0,87	2,08 ± 0,77	2,07 ± 0,98
Средний класс mEHRA через 1 нед	1,18 ± 0,91	0,61 ± 0,91	0,69 ± 0,74	1,50 ± 0,65	0,76 ± 0,91
Релевантные биохимические характеристики					
Калий при поступлении, ммоль/л	4,61 ± 0,51	4,33 ± 0,54	4,43 ± 0,58	4,37 ± 0,51	4,42 ± 0,51
Калий на момент наступления «конечной точки», ммоль/л	4,33 ± 0,51	4,17 ± 0,59	4,25 ± 0,87	4,10 ± 0,88	4,21 ± 0,72
Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault, мл/мин/1,73 м ²	80,9 ± 38,1	88,1 ± 41,5	87,5 ± 37,1	67,3 ± 38,7	82,3 ± 36,6
Гемодинамические характеристики					
Вероятность смены ритма на синусовый за время наблюдения, %	60	82	76	-	75
ЧСЖ на момент поступления, уд/мин	102,7 ± 26,8	108,6 ± 23,1	96,4 ± 30,6	103,1 ± 28,0	100,7 ± 29,0
ЧСЖ через 1 нед, уд/мин	73,5 ± 18,1	70,5 ± 14,6	69,9 ± 10,3	80,1 ± 15,0	70,7 ± 13,8
Принимаемые препараты					
Бета-адреноблокаторы, %	87	75	-	86	78
Статины, %	22	49	38	14	35
иАПФ или БРА, %	89	73	86	95	84
Петлевые диуретики, %	57	29	54	86	33
Антикоагулянты, %	91	73	70	86	79
ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина					

определена не менее 1 раза у 27 пациентов с пароксизмальной, и у 32 пациентов с постоянной формой ФП.

Через 20 ч после первой дозы дигоксина (22 пробы) она составила в среднем $0,19 \pm 0,27$ нг/мл, проба была отрицательной в 64% случаев. Средняя концентрация дигоксина через неделю приема препарата (n=26) составила $0,47 \pm 0,51$ нг/мл, проба была отрицательной в 39% случаев.

У пациентов с постоянной формой ФП давностью более 1 мес (n=58) средняя СКД после первой дозы в стационаре составила $0,68 \pm 0,74$ нг/мл, по окончании периода наблюдения – $0,67 \pm 1,11$ нг/мл. СКД через 20 ч после первой полученной в стационаре дозы была выше в группе больных принимавших препарат до момента включения в исследование, чем в группе не принимавших препарат ($0,68 \pm 0,74$ против $0,15 \pm 0,27$ нг/мл; $p=0,05$).

Проводился анализ соответствия расчетной (полученной по различным клиническим алгоритмам) концентрации дигоксина и концентрации, определяемой прямым методом. Корреляция между лабораторно

определенной СКД и расчетными (при помощи эмпирических шкал) величинами оказалась статистически незначимой (табл. 2).

При поиске коррелятов высокой СКД у лиц, не принимавших препарат до момента поступления, достоверной оказалась корреляция со скоростью клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault ($r=-0,32$; $p=0,02$). Прием варфарина или статинов (в т.ч. аторвастатина) не был ассоциирован ни с СКД через 20 ч после первой инфузии препарата, ни с СКД по окончании наблюдения.

Клинические корреляты высокой сывороточной концентрации дигоксина. Появление изменений реполяризации на ЭКГ, эпизодов миграции водителя ритма по предсердиям после восстановления ритма или неустойчивого ритма прямо коррелировало с СКД, измеренной на момент окончания наблюдения ($0,64 \pm 0,53$ против $0,24 \pm 0,37$ нг/мл, $p=0,036$), со средней дозой дигоксина на фоне терапии ($128,5 \pm 188,3$ против $60,9 \pm 137,2$ мкг, $p=0,028$), и его дозой на момент наступления «конечной точки»

Table 2. Correlation between direct evaluation of serum digoxin levels and its evaluation by empirical monograms and dose calculation equations

Таблица 2. Корреляция между прямым определением СКД и ее оценкой при помощи эмпирических монограмм и уравнений расчета дозы

Калькулятор	Не принимали дигоксин до включения в исследование		Принимали дигоксин до включения в исследование		Совокупная когорта	
	r	p-значение	r	p-значение	r	p-значение
Koup [7]	0,27	0,13	0,34	0,27	0,18	0,23
Jelliffe [8]	0,18	0,32	0,38	0,22	0,14	0,37
Konishi [9]	0,30	0,10	0,39	0,22	0,22	0,15
Bauman [10]	0,29	0,13	0,40	0,38	0,323	0,054

($88,8 \pm 150$ против $38,1 \pm 111,7$ мкг/сут, $p=0,02$). Корреляции клинических признаков дигитализации с СКД при первом измерении нами не выявлено ($p=0,72$).

Клинически значимые нарушения сердечного ритма (СА- или АВ-блокады высоких степеней) статистически значимо коррелировали только с СКД на момент окончания исследования, но не с применявшимися дозировками лекарства. Средняя СКД составила $0,98 \pm 0,72$ нг/мл в группе больных с осложнениями терапии против $0,45 \pm 0,42$ нг/мл в группе без побочных эффектов дигитализации ($p=0,015$; рис. 1).

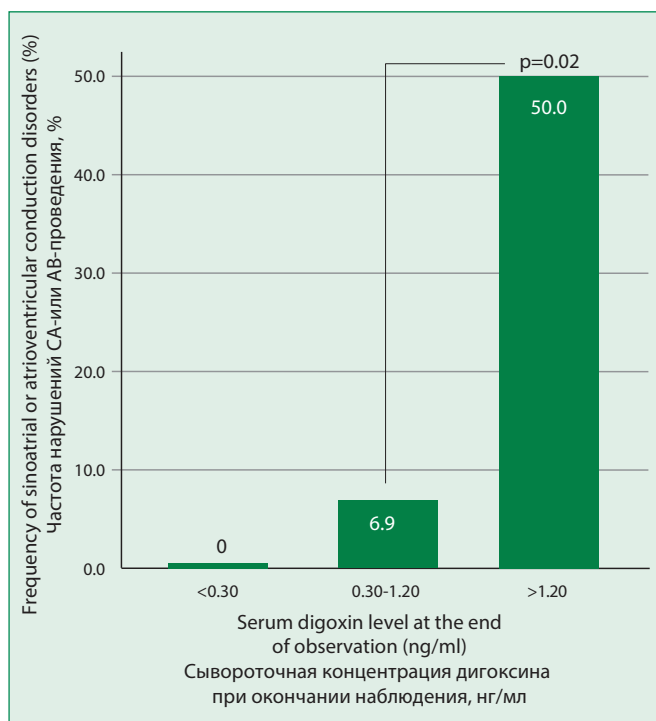


Figure 1. The relationship between serum digoxin level and the incidence of intracardiac conduction disorders

Рисунок 1. Зависимость между сывороточной концентрацией дигоксина и частотой возникновения нарушений внутрисердечной проводимости

Обсуждение

Все стратегии ведения пациентов с ФП могут быть сведены к двум вариантам [11]:

1) стратегия контроля ритма, подразумевающая назначение антиаритмических препаратов и/или хирургические методы лечения аритмии;

2) стратегия контроля ЧСЖ, подразумевающая назначение препаратов, уменьшающих ЧСЖ, но не приводящих к повышению вероятности кардиоверсии.

Первая стратегия, хотя и направлена на улучшение качества жизни, не всегда сопровождается значимым снижением риска смерти, что составляет основу для использования стратегии контроля частоты сердечных сокращений. В рамках применения пульс-урежающих препаратов часто используются сочетания бета-адреноблокаторов или фенилалкиламиновых антагонистов кальция с дигоксином [12]. В условиях приведенных комбинаций, и, тем более, при применении монотерапии дигоксином, возникает потребность контроля безопасности препарата. Ясно, что основой вариативности действия дигоксина является изменчивый метаболизм препарата, зависящий, прежде всего от коморбидной патологии и сопутствующей терапии. Значимо повлиять на коморбидность и ассоциированные медикаментозные препараты зачастую не представляется возможным, поэтому контроль СКД воспринимается как возможная терапевтическая альтернатива.

Известно, что эффекты дигитализации в отношении ЧСЖ в основном обусловлены повышением рефрактерности АВ-соединения [12]. Это согласуется с нашими данными о том, что СКД в первую неделю дигитализации соотносится с риском нарушения внутрисердечного проведения.

Наши данные указывают на то, что терапевтический мониторинг СКД лучше, чем простой учет дозировок, и позволяет предсказать вероятность потенциально жизнеугрожающих побочных эффектов, таких как дисфункции СА- или АВ-узлов.

В случае высокой СКД контроль ЧСЖ дигоксином чреват риском побочных эффектов: нарушений функ-

ции АВ- или СА-узла (после восстановления синусового ритма). Следует учесть, что получаемые таким образом данные не эквивалентны СКД в условиях длительного приема. Кровь на исследование бралась через 20 ч после приема последней таблетки или последней внутривенной инфузии препарата, и эти величины были достоверно ниже, чем максимальная СКД в условиях постоянного его приема. В настоящий момент недостаточно данных, чтобы говорить о том, какая максимальная СКД к концу 1-й нед приема является безопасной, но, судя по полученным нами данным, она ниже, чем уровни 1,2 нг/мл, полученные по данным исследования DIG в условиях постоянного приема при синусовом ритме. У таких пациентов в клинической картине угрожающих состояний преобладают нарушения внутрисердечной проводимости, в то время как желудочковые нарушения ритма в краткосрочной перспективе отходят на второй план.

Как может показаться, полученные нами результаты конфликтуют с результатами исследования DAAF 1997 г., в котором не была выявлена взаимосвязь между СКД и частотой побочных эффектов при приеме дигоксина при пароксизмальных тахикардиях. При этом следует обратить внимание на различия в дизайне исследований: в исследовании DAAF, включавшем 120 человек в основной группе, период наблюдения составлял 16 ч, а в нашем исследовании возможные побочные эффекты отслеживались на протяжении недели наблюдения. Закономерным представляется прогрессирующее нарастание кумулятивных рисков осложнений терапии дигоксином с увеличением длительности терапии. Ввиду большей длительности протокола нашего исследования в сравнении с исследованием DAAF наши результаты могут точнее отражать накопительное действие препарата в когорте, приближенной к реальному популяционному профилю персистирующей симптомной ФП, в когорте с низким почечным клиренсом препарата и высоким средним возрастом – факторами, повышающими риск дигиталисной токсичности.

По нашим данным динамика ЧСЖ в условиях терапии дигоксином при постоянной форме ФП зависит от динамики СКД на протяжении дигитализации. В то же

время риск побочных эффектов в условиях дигитализации определяется не средними значениями, а пиковыми, достигаемыми на протяжении периода распределения препарата. Наши наблюдения также показывают, что в течение первых 2-5 ч после внутривенного введения СКД превышает верхнюю границу чувствительности тест-системы (4,0 нг/мл), что позволяет рассматривать ее как однозначно токсическую.

Заключение

На основании полученных нами результатов и проанализированных литературных данных [11-13] можно заключить, что величина влияния дигоксина на АВ-проведение зависит от СКД, которая, в свою очередь, подвержена влиянию факторов печеночного метаболизма и почечного выведения препарата. Метаболизм дигоксина существенно зависит не только от вероятной печеночной и почечной коморбидности у больного с нарушениями ритма сердца, но и от сопутствующих дисэлектролитных сдвигов (гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии), а также от ассоциированного приема препаратов (диуретиков, гормонов, верапамила, амиодарона, спиронолактона, антибиотиков широкого спектра действия, индометацина, каптоприла и других). При всех указанных обстоятельствах опасность токсического действия возрастает, поэтому предложенный нами алгоритм определения СКД представляется разумным подходом в профилактике нежелательных побочных явлений от применения дигоксина, и имеет особенную практическую значимость у больных с пароксизмальными нарушениями сердечного ритма, анамнезом дисфункции СА-узла или транзиторных нарушений АВ-проведения, почечной и печеночной дисфункцией, ассоциированными отклонениями метаболизма и поликомпонентной медикаментозной терапией.

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. Ouyang A.J., Lv Y.N., Zhong H.L., et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.013.
2. Hussain Z., Swindle J., Hauptmann P.J. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. *J Card Fail.* 2006;12(5):343-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.02.005.
3. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2016;26(7):585-95. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Ahmed A., Pitt B., Rahimtoola S.H. et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol.* 2008;123:138-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.001.
6. Eichhorn E.J., Gheorghade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;44(4):251-66. doi: 10.1053/pcad.2002.31591.
7. Koup J.R., Jusko W.J., Elwood C.M., Kohli R.K. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):9-21.
8. Jelliffe R.W. Improved method of digoxin therapy. *Ann Intern Med.* 1968;69(4):703-17. doi: 10.7326/0003-4819-69-4-703.
9. Konishi H., Shimizu S., Chiba M. et al. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;27:257-65. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00418.x.
10. Bauman J. L., Di Domenico R. J., Viana M., Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2539-45. doi: 10.1001/archinte.166.22.2539.
11. Atrial fibrillation. Clinical guidelines (2017). Available at: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>. Checked by Mar 26, 2018 (In Russ.) [Фибрилляция предсердий. Клинические рекомендации (2017). Доступно на: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>. Проверено 26.03.2018].
12. Akimov A.G., Obrezan A.G. Management of heart failure. St. Petersburg: InformMed. 2010. (In Russ.) [Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности. СПб: ИнформМед; 2010].
13. Obrezan A.G., Skorodumova E.A., Kostenko V.A. et al. Influence of chronic kidney disease on in-hospital period of myocardial infarction. *Vestnik SPbGU.* 2014;4:50-5. (In Russ.) [Обрезан А.Г., Skorodumova E.A., Костенко В.А. и др. Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2014;4:50-5].

About the Authors:

Sergei F. Zadvorev – MD, Cardiologist, St. Petersburg City Hospital №2

Artem A. Yakovlev – MD, PhD, Head of Cardiology Department, St. Petersburg City Hospital №2; Assistant, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University

Aleksandr S. Pushkin – MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg City Hospital №2

Svetlana A. Rukavishnikova – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg City Hospital №2

Aleksandr E. Filippov – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Cardiologist, International Medical Center «SOGAZ»

Andrey G. Obrezan – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Head Physician, International Medical Center «SOGAZ»

Сведения об авторах:

Задворьев Сергей Федорович – врач-кардиолог, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

Яковлев Артем Алексеевич – к.м.н., зав. отделением кардиологии №3, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург); ассистент, кафедра госпитальной терапии, Медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет

Пушкин Александр Сергеевич – к.м.н., врач клинико-лабораторной диагностики, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

Рукавишникова Светлана Александровна – д.б.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

Филиппов Александр Евгеньевич – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, Медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-кардиолог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

Обрезан Андрей Григорьевич – д.н.м., профессор, кафедра госпитальной терапии, Медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; Главный врач, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

Единичные и множественные ишемические микроочаги в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий

Елена Сергеевна Булгакова^{1*}, Татьяна Васильевна Творогова²,
Борис Александрович Руденко¹, 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. Выявить вероятные кардиоваскулярные предикторы периперационных церебральных ишемических микроочагов после каротидной ангиопластики и стентирования (КАС), принимая во внимание предполагаемый патогенез их возникновения.

Материал и методы. Обследованы 84 пациента со стенозом сонной артерии, подвергшихся КАС в специализированном медицинском центре. Пациентам проводилась магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI) до и после вмешательства.

Результаты. Среди отобранных пациентов в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст $60,6 \pm 3,9$ лет, 80,95% мужчин) у 39 пациентов (46,4%) после КАС выявлены ишемические микроочаги различной локализации.

У общей выборки ($n=84$) были выявлены корреляции с возрастом ($\gamma=0,243$; $p<0,01$), предоперационным уровнем гемоглобина ($\gamma=-0,278$; $p<0,01$), уровнем исходного систолического артериального давления (САД) до КАС ($\gamma=0,190$; $p<0,05$) и диастолического артериального давления (ДАД) через 1 ч после КАС ($\gamma=-0,201$; $p<0,05$). Для пациентов с микроочагами ($n=39$) отмечались корреляции с уровнями САД и ДАД через 15 мин после КАС ($\gamma=-0,370$; $p<0,01$ и $\gamma=-0,369$; $p<0,01$, соответственно), максимальным снижением САД и ДАД (%) за время КАС ($\gamma=0,404$; $p<0,01$ и $\gamma=0,458$; $p<0,001$, соответственно), уровнем САД через 24 ч после КАС ($\gamma=-0,272$; $p<0,05$), индексом массы тела ($\gamma=-0,260$; $p<0,05$).

Пациенты с множественным микропоражением ($n=25$) отличались от пациентов без микроочагов ($n=45$) по возрасту ($67,0$ [64,0; 77,0] против $64,0$ [60,0; 70,0], $p<0,05$), более низкому исходному уровню гемоглобина ($130,9 \pm 14,5$ против $139,5 \pm 13,6$, $p<0,01$), меньшему проценту курящих (32,0% против 57,8%, $p<0,05$), наличию перенесенных инсультов в бассейне стентированной артерии (36,0% против 13,3%, $p<0,05$) и стойкой периперационной артериальной гипотонией (12,0% против 2,2%, $p<0,05$), а от пациентов с единичными микроочагами ($n=14$) – большей выраженностью периперационного снижения ДАД ($17,0$ [10,0; 25,0] против $6,5$ [1,3; 11,8], $p<0,05$). Пациенты с единичным микроочагом отличались от пациентов с множественным поражением большей частотой нестабильных (71,4% против 40,0%, $p<0,05$) и кальцинированных (64,3% против 28,0%, $p<0,05$) атеросклеротических бляшек, а от пациентов без микроочагов – большей частотой кальцинированных атеросклеротических бляшек (64,3% против 31,1%, $p<0,05$), использованием проксимальной защиты (21,4% против 0,0% $p<0,01$), проведением преддилатации (35,7% против 13,3%, $p<0,05$), появлением периперационного неврологического дефицита (21,4% против 4,4%, $p<0,05$) и сохранением более высоких уровней САД в течение первых суток после КАС (средние значения $137-122$ мм рт.ст. против $120-112$ мм рт.ст., $p<0,05$).

Заключение. Возникновение единичного микроочага ассоциировано с нестабильными или кальцинированными бляшками и техническими сложностями КАС, а множественное микроочаговое поражение может быть связано с нестабильностью периперационной гемодинамики и факторами риска церебральной гипоперфузии.

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

Для цитирования: Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Единичные и множественные ишемические микроочаги в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):204-209. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-204-209

Single and Multiple Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting

Elena S. Bulgakova^{1*}, Tatiana V. Tvorogova², Boris A. Rudenko¹, 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 identify most probable cardiovascular predictors of periprocedural ischemic brain microlesions after carotid artery stenting (CAS) accounting its presumable pathogenesis.

Material and methods. 84 patients with carotid artery stenosis undergoing CAS in a specialized medical center were examined. Diffusion-weighted imaging (DWI) magnetic resonance imaging was performed in all patients before and after intervention.

Results. Among selected patients aged 40 to 83 years (mean age of 60.6 ± 3.9 years, male 80.95%) 39 (46.4%) patients had new ischemic brain microlesions after CAS, differently located.

Among all patients ($n=84$) microlesion count correlated with age ($\gamma=0.243$; $p<0.01$), preprocedural hemoglobin level ($\gamma=-0.278$; $p<0.01$), systolic blood pressure (SBP) level before CAS ($\gamma=0.190$; $p<0.05$) and diastolic blood pressure (DBP) level 1 hour after CAS ($\gamma=-0.201$; $p<0.05$). In patients with microlesions their count ($n=39$) correlated with SBP and DBP levels 15 min after CAS ($\gamma=-0.370$; $p<0.01$ and $\gamma=-0.369$; $p<0.01$, respectively), percentage of SBP and DBP levels decrease during CAS ($\gamma=0.404$; $p<0.01$ and $\gamma=0.458$; $p<0.001$, respectively), SBP level 24 h after CAS ($\gamma=-0.272$; $p<0.05$) and body mass index ($\gamma=-0.260$; $p<0.05$). Patients with multiple microlesions ($n=25$) differed from patients without lesions ($n=45$) older age (67.0 [64.0; 77.0] vs 64.0 [60.0; 70.0], $p<0.05$), lower preprocedural hemoglobin level (130.9 ± 14.5 vs 139.5 ± 13.6 , $p<0.01$), lower percentage of smokers (32.0% vs 57.8%, $p<0.05$), previous ipsilateral stroke (36.0% vs 13.3%, $p<0.05$) and persistent periprocedural arterial hypotension (12.0% vs 2.2%, $p<0.05$). These patients with multiple microlesions had more significant DBP level decrease (17.0 [10.0; 25.0] vs 6.5 [1.3; 11.8], $p<0.05$) compared with patients with single lesions ($n=14$). In the group of patients with single brain microlesion,

unstable (71.4% vs 40.0%, $p < 0.05$) and calcified (64.3% vs 28.0%, $p < 0.05$) atherosclerotic plaques were seen more often compared with patients with multiple lesions. Patients with single brain microlesion differed from patients without lesions greater frequency of calcified atherosclerotic plaques (64.3% vs 31.1%, $p < 0.05$), usage of proximal embolic protection devices (21.4% vs 0.0% $p < 0.01$) and predilatation (35.7% vs 13.3%, $p < 0.05$), perioperative neurological symptoms (21.4% vs 4.4%, $p < 0.05$, and higher SBP levels during 24 h after CAS (mean values 137-122 mm Hg vs 120-112 mm Hg, $p < 0.05$).

Conclusion. Single microlesion is associated with unstable or calcified plaques and CAS technical complexities. Multiple microlesions may be associated with periprocedural hemodynamic instability and cerebral hypoperfusion risk factors.

Keywords: stroke, carotid artery disease, carotid angioplasty with stenting, complications, cerebral microemboli, ischemic brain microlesions, diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging, periprocedural hypotension.

For citation: Bulgakova E.S., Tvorogova T.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Single and Multiple Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):204-209. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-204-209

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

Received / Поступила: 20.11.2017

Accepted / Принята в печать: 23.11.2017

Ангиопластика и стентирование сонных (каротидных) артерий (КАС) и каротидная энarterэктомия (КЭА) являются методами оперативной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Кратко отметим, что последние годы не добавили к накопленным данным по КАС существенных изменений. Последним завершённым рандомизированным исследованием по сравнению КАС и КЭА стало АСТ-I (Asymptomatic Carotid Trial; $n=1453$), не показавшее значимой разницы по безопасности КАС и КЭА [1]. Однако улучшение ситуации с назначением адекватной медикаментозной терапии, активное выявление и лечение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний даёт основания считать результаты предыдущих крупных рандомизированных исследований несколько устаревшими, и диктует необходимость добавления к сравнению контрольной группы пациентов на оптимальной медикаментозной терапии, которая дала бы возможность сравнить перипроцедурные риски с текущим «базовым» риском первичного инсульта [2]. Исследование SPACE-2, имевшее три ветви наблюдения, было остановлено на 513 пациентах из-за низкой скорости набора [3], и его отдаленные результаты еще не получены. В 2015 г. был запущен регистр CREST-2, включающий три группы пациентов, однако его результаты придется ожидать несколько лет.

Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению периферического атеросклероза оставили КАС возможной альтернативой КЭА (класс доказательности lib), и предлагаемой – при высоком хирургическом риске (класс IIa). Также они несколько индивидуализировали подход к пациентам с асимптомным стенозом сонной артерии, советуя реваскуляризацию только при высоком риске атеротромботического инсульта, но в целом оставили оценку риска и конечный выбор лечения для конкретного пациента на усмотрение врачебного консилиума [4].

Таким образом, сохраняет актуальность вопрос оценки риска периоперационных инсультов во время КАС, и поиск возможных предикторов как в пред-, так и в периоперационном периоде. Учитывая малую частоту инсультов, затрудняющую поиск связей при ограниченном наборе пациентов, интерес для исследователей представляют периоперационные бессимптомные инфаркты головного мозга, которые предположительно имеют такой же патогенез, как и клинически диагностируемые инсульты. Опубликовано много результатов небольших исследований, на основании которых можно судить о высокой распространенности асимптомных микроочагов [5]. Достоверность их результатов ограничена малой выборкой, чаще всего наблюдательным характером исследований и особенностями проведения КАС на базе конкретного учреждения, что не позволяет распространить полученные результаты на общую популяцию, однако накапливающиеся данные помогают сформировать дальнейшие направления поиска возможных предикторов крупных осложнений. Наблюдательное исследование, проведенное нами, направлено на оценку частоты возникновения ишемических микроочагов при проведении КАС в нашем центре, и поиск факторов, ассоциированных с возникновением очагов.

Материал и методы

Исследование имело характер регистра и включало всех пациентов, которым было выполнено КАС интервенционистами центра за 2013-2016 гг. Из них анализу были подвергнуты 84 пациента с проведенным контролем магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Согласно рекомендациям все пациенты, подвергшиеся КАС, получали двойную антиагрегантную терапию и статинотерапию. При проведении всех процедур КАС использовались устройства защиты от церебральной эмболии. Учитывая риск периопера-

ционной гипотонии, связанной с воздействием на синокаротидную зону, антигипертензивная и ЧСС-урежающая терапии перед КАС отменялись или редуцировались.

Нейровизуализация в пред- и раннем послеоперационном периоде осуществлялась с помощью МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI). Артериальное давление (АД) регистрировалось в течение всего пери- и послеоперационного периода, в определенных временных точках были зафиксированы абсолютные значения АД, что дало возможность точнее оценить не только факт возникновения артериальной гипотензии, но и периоперационные изменения АД.

Статистический анализ. Результаты были обработаны в SPSS Statistics 17.0. При попарном сравнении численные показатели сравнивались по ранговому U-критерию (по t-критерию для показателей, имеющих нормальное распределение), дихотомические категориальные показатели – по ϕ -критерию Фишера, категориальные показатели с наличием более двух категорий – по критерию χ^2 . Для оценки корреляций был применен непараметрический метод расчета гамма-коэффициента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Новые ишемические микроочаги после КАС (от одного до семи, чаще один-два) были выявлены у 39 пациентов (46,4%). Очаги регистрировались как ипсилатерально ($n=17$), так и контралатерально и/или в вертебробазиллярной области, и чаще были сгруппированы в бассейне одной артерии ($n=31$), нежели имели сочетанную локализацию.

Корреляционный анализ. Учитывая различное число очагов, был проведен поиск корреляций между числом микроочагов и зарегистрированными количественными признаками. Статистически значимые корреляции были выявлены с возрастом ($\gamma=0,243$; $p < 0,01$), предоперационным уровнем гемоглобина ($\gamma=-0,278$; $p < 0,01$), а также уровнем систолического АД (САД) за 30 мин до КАС ($\gamma=0,190$; $p < 0,05$) и диастолического АД (ДАД) через 1 ч после КАС ($\gamma=-0,201$; $p < 0,05$). При отдельном анализе мужской ($n=68$) и женской ($n=16$) выборки, учитывая разные исходные нормы гемоглобина, корреляция по гемоглобину и возрасту остается значимой для мужчин ($\gamma=-0,411$; $p < 0,05$). Различия по распространенности исходных показателей примерно отражают тенденции в общей популяции: среди мужчин больший процент курящих, а у женщин несколько выше индекс массы тела (ИМТ).

Однако при анализе всей выборки пациентов метод корреляций не учитывает принципиальную раз-

ницу между наличием и отсутствием очагов, поэтому дополнительно был проведен анализ, ограниченный группой пациентов с наличием микроочагов ($n=39$). Здесь прослеживаются более сильные связи с выраженностью периоперационных колебаний АД во время КАС: уровни САД и ДАД через 15 мин после КАС ($\gamma=-0,370$; $p < 0,01$ и $\gamma=-0,369$; $p < 0,01$, соответственно), максимальное зарегистрированное снижение САД и ДАД (в % от исходного) в периоперационном периоде ($\gamma=0,404$; $p < 0,01$ и $\gamma=0,458$; $p < 0,001$, соответственно), уровень САД через 24 ч после КАС ($\gamma=-0,272$; $p < 0,05$). Наиболее значимые корреляции установлены для относительных колебаний ДАД. Также отмечалась отрицательная ассоциация с ИМТ ($\gamma=-0,260$; $p < 0,05$).

Сравнение групп. Был проведен статистический анализ, направленный на поиск возможных предикторов микроочагов, с группировкой пациентов по различным признакам. В конечном счете были выделены три сопоставимых по объему группы пациентов: отсутствие новых ишемических изменений (группа 0), наличие единичного микроочага (группа I), и множественное поражение (два и более очага) (группа II). Исходные характеристики пациентов и особенности КАС приведены в табл. 1 и 2.

При сравнении пациентов с наличием периоперационных микроочагов ($n=39$) и без микроочагов ($n=45$) по пред- и периоперационным показателям среди пациентов с микроочаговым поражением преобладал пожилой возраст, более низкий уровень гемоглобина перед операцией, меньший процент курящих, наличие ранее перенесенных инсультов в бассейне стентруемой артерии (для симптомного стеноза ВСА, т.е. инсульта менее 6 мес назад, p достигло $< 0,01$), и стойкая периоперационная артериальная гипотония, сохранявшаяся до 24 ч ($p < 0,05$), о чем мы докладывали ранее [6]. Сравнение пациентов с отсутствием микроочагов и множественными очагами дало практически те же результаты. При сравнении пациентов с отсутствием ишемического поражения и единичным очагом в группе единичных микроочагов с большей частотой отмечались кальцинированные бляшки, преобладало большее число предилатаций и использование проксимальной защиты во время КАС ($p < 0,01$), чаще наблюдались осложнения в виде появления периоперационной неврологической симптоматики (транзиторной или стойкой), и сохранялся более высокий уровень САД – средние значения составили от 137 до 122 мм рт.ст. (против 120-112 мм рт.ст. у пациентов без микроочагов) – на протяжении первых суток после КАС. Последним этапом было выполнено сравнение внутри группы с наличием очагов между пациентами с единичным и множественными микроочагами. В группе с

Table 1. Characteristics of patients

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметры	Группа 0 (n=45)	Группа I (n=14)	Группа II (n=25)
Возраст, лет	64,0 [60,0; 70,0]	66,5 [63,0; 74,0]	67,0 [64,0; 77,0]
Мужской пол, n (%)	39 (86,7)	11 (78,6)	18 (72,0)
ИМТ, кг/м ²	25,7 [23,9; 28,6]	26,5 [24,3; 29,6]	24,9 [22,5; 26,4]
Курящие*, n (%)	26 (57,8)	6 (42,9)	8 (32,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (95,6)	14 (100)	25 (100)
Гиперлипидемия, n (%)	45 (100,0)	14 (100)	25 (100)
Уровень гемоглобина перед КАС, г/л**	139,5±13,6	137,3±15,3	130,9±14,5
Перенесенные ишемические инсульты, n (%)	19 (42,2)	6 (42,9)	13 (52,0)
Перенесенные инфаркты миокарда, n (%)	8 (17,8)	3 (21,4)	4 (16,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (44,4)	4 (28,6)	12 (48,0)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (24,4)	5 (35,7)	10 (40,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (20,0)	1 (7,1)	2 (8,0)

Данные представлены в виде Me [25%; 75%] или M±SD

*Пациенты, бросившие курить, приравнивались к исходно некурящим при более чем 5-летнем стаже отказа от сигарет, поскольку риск инсульта после прекращения курения снижается по прошествии 2-5 лет [1]; **минимальный уровень гемоглобина составил 103 г/л

ИМТ – индекс массы тела, КАС – каротидная ангиопластика и стентирование

Table 2. Features and perioperative complications of carotid angioplasty and stenting

Таблица 2. Особенности и периоперационные осложнения проведенных процедур КАС

Параметры	Группа 0 (n=45)	Группа I (n=14)	Группа II (n=25)
Степень стеноза ВСА, % по NASCET	80,0 [75,0; 80,0]	80,0 [70,0; 95,0]	80,0 [75,0; 90,0]
Ипсилатеральные ишемические инсульты любой давности, n (%)	19 (13,3)	3 (21,4)	9 (36,0)
Симптомный стеноз ВСА, n (%)	6 (6,7)	3 (21,4)	9 (36,0)
Нестабильная бляшка, n (%)	27 (60,0)	10 (71,4)	10 (40,0)
Кальцинированная бляшка, n (%)	14 (31,1)	9 (64,3)	7 (28,0)
Стеноз контралатеральной ВСА ≥ 50%, n (%)	12 (26,7)	3 (21,4)	10 (40,0)
Проксимальная церебральная защита, n (%)	0	3 (21,4)	2 (8,0)
Число дилатаций (отсутствие; только пост-; пре- и пост-), %	35,6; 51,1; 13,3	25,6; 35,7; 35,7	16,0; 52,0; 32,0
Периоперационный ишемический инсульт, n (%)	0	1 (7,1)	1 (4,0)
Периоперационный неврологический дефицит (транзиторный или стойкий), n (%)	2 (4,4)	3 (21,4)	4 (16,0)
Артериальная гипотония, n (%)	14 (31,1)	2 (14,3)	8 (32,0)
Постпроцедурная гипотония > 24 часов, n (%)	1 (2,2)	2 (14,3)	3 (12,0)
Максимальное снижение САД, мм рт.ст.	37,0 [21,0; 53,0]	23,0 [17,5; 53,0]	51,0 [30,0; 62,0]
Максимальное снижение ДАД, мм рт.ст.	12,0 [4,0; 20,0]	6,5 [1,3; 11,8]	17,0 [10,0; 25,0]
Транзиторная брадикардия, n (%)	6 (13,3)	1 (7,1)	5 (20,0)

Данные представлены в виде Me [25%; 75%]

ВСА – внутренняя сонная артерия

единичными микроочагами статически значимо преобладали нестабильные и кальцинированные атеросклеротические бляшки. В группе множественных микроочагов обращала на себя внимание большая выраженность периоперационного снижения ДАД.

Обсуждение

Результаты статистического анализа показали, что риск возникновения ишемического церебрального повреждения повышается с возрастом, при исходном снижении предоперационного гемоглобина и при не-

стабильных периоперационных гемодинамических показателей (в данном случае, большее влияние оказывают не абсолютные значения АД, а выраженность его периоперационных колебаний), и число микроочагов ассоциируется со степенью выраженности этих параметров. При проверке связей между уровнем АД и другими исходными параметрами с целью поиска «скрытого» фактора, прогностически неблагоприятного в плане возникновения как ишемических микроочагов, так и периоперационной гипотонии, статистически значимых результатов не было получено. Повреждающим фактором, обобщившим эти исходные показатели, в данном случае наиболее логично предположить гипоперфузию головного мозга. Транзиторная гипоперфузия возникает при любом интервенционном лечении стеноза ВСА в связи с временным прекращением кровотока по артерии. Ее усиление на фоне нестабильности гемодинамических показателей, или исходная плохая переносимость может приводить к появлению микроочагов по механизму, аналогичному гемодинамическому патогенетическому варианту инсульта, а не по механизму непосредственной эмболии. Отсутствие разницы по частоте стеноза контралатеральной ВСА между группами, который, как предполагается, дополнительно ухудшает церебральный кровоток, может быть обусловлено недостаточной выборкой, разной выраженностью стеноза или необходимостью сочетания стеноза с другими факторами для возникновения прогностически неблагоприятной значимости. Гипотеза гипоперфузии также может объяснить причины меньшего риска возникновения микроочагов у курящих: согласно дополнительному анализу у курильщиков были более стабильные значения периоперационного ДАД ($p < 0,01$), что, вероятно, связано с теми же эффектами курения, которые повышают риск артериальной гипертензии: снижение чувствительности барорецепторов синокаротидной зоны, уменьшение активности парасимпатической нервной системы, нарушение реактивности сосудов [7-9]. В теории, поскольку повышение веса имеет сходные эффекты [10], с подобным же механизмом может быть связана обратная корреляция ИМТ и количества микроочагов, однако данное объяснение представляется неполным из-за отсутствия статистически значимых корреляций между ИМТ и уровнями периоперационного АД.

В ходе дальнейшего анализа нам потребовалось разграничить два вероятных механизма возникновения микроочагов, поскольку они связаны с разными факторами риска, и их смешение затрудняет обработку результатов. Группировка по локализации не дала достаточно значимых различий, поскольку ипсилатеральные микроочаги (31,1%) и очаги смешанных локализаций (17,8%) могли возникать по обоим ме-

ханизмам. Так как использование защитных устройств при КАС уменьшает число эмболов, гипоперфузия в большей степени могла обуславливать множественное микроочаговое поражение. Действительно, при единичном микроочаге чаще отмечался осложненный характер атеросклеротических бляшек, а при множественных очагах – большее периоперационное снижение ДАД, которое связано с уровнем церебрального кровотока.

Таким образом, можно предположить, что дальнейшее совершенствование устройств защиты от церебральной эмболии и квалификация интервенционистов позволит свести к минимуму риск микроэмболических осложнений. В то же время следует обратить внимание на поддержание максимально стабильной перфузии головного мозга. Помимо вероятных предикторов большей выраженности и худшей переносимости периоперационной гипоперфузии, которые оцениваются на предоперационном этапе (пожилой возраст, сниженный гемоглобин, аномалии виллизиева круга и стенозы других брахиоцефальных артерий, использование устройств проксимальной церебральной защиты с эндоваскулярной окклюзией), наиболее прогностически неблагоприятной для пациента является нестабильность периоперационных гемодинамических показателей, причем, не сам факт снижения менее определенного уровня, а наличие любых резких перепадов АД. Это диктует необходимость индивидуально подходить к редуцированию антигипертензивной терапии перед КАС, не допуская выраженного повышения АД перед процедурой; при рефлекторном падении АД во время дилатации его стабилизация должна проводиться плавно.

Заключение

Среди пациентов, у которых были выявлены множественные ишемические микроочаги после проведения КАС, по сравнению с пациентами без микроочагов статистически значимо преобладал пожилой возраст, более низкий исходный уровень гемоглобина, меньший процент курильщиков, наличие ранее перенесенных ипсилатеральных инсультов, и стойкая периоперационная артериальная гипотония, а от пациентов с единичными микроочагами их отличал больший уровень периоперационного снижения ДАД. Выраженность количественных факторов (возраст, гемоглобин, колебания АД) коррелировала с числом микроочагов. Пациенты с единичным микроочагом отличались от пациентов с множественным поражением большей частотой нестабильных и кальцинированных атеросклеротических бляшек, а от пациентов без микроочагов – большей частотой кальцинированных атеросклеротических бляшек, исполь-

зования проксимальной защиты, проведением предилатации, появлением периоперационного неврологического дефицита и сохранением более высоких уровней САД в течение первых суток после КАС.

References / Литература

1. Rosenfield K., Matsumura J.S., Chaturvedi S. et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1515706.
2. Spence J.D., Song H., Cheng G. Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke Vasc Neurol.* 2016;1(2):64-71. doi: 10.1136/svn-2016-000016.
3. Eckstein H.H., Reiff T., Ringleb P. et al. SPACE-2: a missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(6):761-5. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.005.
4. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with ESVS. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 Mar;55(3):305-368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
5. Tvorogova T.V., Bulgakova E.S., Shukurov F.B., et al. Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):80-7. (In Russ.) [Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., и др. Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(1):80-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87.

About the Authors:

Elena S. Bulgakova – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Tatiana V. Tvorogova – MD, PhD, Chief Physician, Private Clinic "Family"

Boris A. Rudenko – MD, PhD, Head of Department of Innovative Methods of Prevention, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Other Chronic Noncommunicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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.

6. Bulgakova E.A., Shukurov F.B., Rudenko B.A., et al. The incidence of the ischemic brain microlesions after carotid artery stenting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):53-57. (In Russ.) [Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., и др. 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.
7. Szczec R., Hering D., Narkiewicz K. Smoking and cardiovascular risk: new mechanisms and further evidence for a 'guilty' verdict. *J Hypertens.* 2004;22(1):31-4.
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.
9. Ohta Y., Kawano Y., Hayashi S. et al. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(6):510-3. doi: 10.3109/10641963.2016.1148161.
10. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.

Сведения об авторах:

Булгакова Елена Сергеевна – м.н.с, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

Творогова Татьяна Васильевна – к.м.н., главный врач клиники «Семья»

Руденко Борис Александрович – д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

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

Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Жанна Давидовна Кобалава, Светлана Вадимовна Виллевальде*,
Имад Ахмадович Мерай, Екатерина Эвалдовна Школьников, Ольга Ивановна Лукина
Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Сакубитрил/валсартан в исследовании PARADIGM-HF у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СННФВ) доказал существенное преимущество по сравнению с эналаприлом в снижении риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности.

Цель. Изучить влияние препарата сакубитрил/валсартан на параметры левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) и артериальной ригидности у пациентов с СННФВ.

Материал и методы. У 18 пациентов с компенсированной СННФВ (возраст 69 ± 9 лет, 89% мужчин, артериальная гипертония – 83%, сахарный диабет – 39%, инфаркт миокарда в анамнезе – 89%, фракция выброса левого желудочка $32 \pm 4\%$) оценена артериальная ригидность с использованием апplanationной тонометрии и ЛЖАС – при двухмерной эхокардиографии исходно, через 6 и 12 мес терапии, основанной на сакубитрил/валсартане. ЛЖАС рассчитывали как отношение E_a (артериальный эластанс)/ E_{es} (левожелудочковый эластанс). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исходно 72% пациентов имели повышенную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) > 10 м/с. Через 12 мес наблюдалось снижение СРПВ (с $11,5 \pm 2,9$ до $10,2 \pm 2,9$ м/с; $p < 0,05$), давления прироста (с $15,3 \pm 8,9$ до $10,5 \pm 5,0$ мм рт.ст.; $p = 0,002$), увеличение времени распространения отраженной волны (RWTT) (с 132 ± 9 до 143 ± 29 мс; $p = 0,02$) и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR) (с 164 ± 25 до $177 \pm 37\%$; $p = 0,009$). Терапия, основанная на сакубитрил/валсартане ассоциировалась со снижением центрального систолического артериального давления (АД) (с 116 ± 19 до 106 ± 10 мм рт.ст.; $p = 0,001$) и центрального пульсового АД (с 44 ± 15 до 38 ± 7 мм рт.ст.; $p < 0,05$). При оценке параметров ЛЖАС через 12 мес наблюдалось снижение E_a (с $2,20 \pm 0,84$ до $1,79 \pm 0,63$ мм рт.ст./мл/м²; $p = 0,005$) и индекса ЛЖАС (с $2,26 \pm 0,77$ до $1,68 \pm 0,32$; $p = 0,05$). E_{es} статистически значимо не изменился ($1,00 \pm 0,34$ против $1,01 \pm 0,44$ мм рт.ст./мл/м²). Взаимосвязи между снижением СРПВ, E_a и динамикой АД не выявлено.

Заключение. У пациентов с СННФВ терапия, основанная на сакубитрил/валсартане, сопровождается АД-независимым улучшением ЛЖАС вследствие снижения E_a , улучшением параметров центральной пульсовой волны.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, сакубитрил/валсартан, левожелудочково-артериальное сопряжение, артериальная ригидность.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А., Школьников Е.Э., Лукина О.И. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):210-216. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-210-216

Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Zhanna D. Kobalava, Svetlana V. Villevalde*, Imad A. Meray, Ekaterina E. Shkolnikova, Olga I. Lukina
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) has shown an advantage over enalapril in reducing the risk of cardiovascular mortality and hospitalizations due to heart failure.

Aim. To study the effects of sacubitril/valsartan on left ventricular-arterial coupling (LVAC) and arterial stiffness in HFrEF patients.

Material and methods. Arterial stiffness by applanation tonometry and LVAC – by two-dimensional echocardiography were evaluated in 18 patients with compensated HFrEF (age 69 ± 9 years, 89% male, arterial hypertension – 83%, diabetes – 39%, myocardial infarction – 89%, left ventricular ejection fraction $32 \pm 4\%$) initially and after 6 and 12 months of therapy based on sacubitril/valsartan. LVAC was calculated as the E_a (arterial elastance)/ E_{es} (left ventricular elastance) ratio. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. 72% of patients initially had elevated pulse wave velocity (PWV) > 10 m/s. The decrease in PWV (from 11.5 ± 2.9 to 10.2 ± 2.9 m/s, $p < 0.05$), of the augmentation pressure (from 15.3 ± 8.9 to 10.5 ± 5.0 mm Hg, $p = 0.002$), the increase in the reflected wave transit time (from 132 ± 9 to 143 ± 29 ms, $p = 0.02$) and the subendocardial viability ratio (from 164 ± 25 to $177 \pm 37\%$; $p = 0.009$) were found after 12 months. Sacubitril/valsartan-based therapy was associated with a decrease in central systolic blood pressure (from 116 ± 19 to 106 ± 10 mm Hg; $p = 0.001$) and central pulse blood pressure (from 44 ± 15 to 38 ± 7 mm Hg; $p < 0.05$). Decrease in E_a (from 2.20 ± 0.84 to 1.79 ± 0.63 mm Hg/ml/m²; $p = 0.005$) and E_a/E_{es} ratio (from 2.26 ± 0.77 to 1.68 ± 0.32 ; $p = 0.05$) was found after 12 months. E_{es} did not change statistically significantly (1.00 ± 0.34 vs 1.01 ± 0.44 mm Hg/ml/m²). The relationship between the decrease in PWV, E_a and the dynamics of blood pressure was not found.

Conclusion. Sacubitril/valsartan-based therapy in HFrEF patients results in a BP-independent improvement in LVAC due to a decrease in E_a , an improvement in the parameters of the central pulse wave.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, sacubitril/valsartan, left ventricular-arterial coupling, arterial stiffness.

For citation: Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Shkolnikova E.E., Lukina O.I. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2): 210-216. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-210-216

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): villevalde_sv@rudn.university

Received / Поступила: 13.03.2018

Accepted / Принята в печать: 03.04.2018

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является глобальной проблемой системы здравоохранения, и ассоциирована с высокими показателями смертности и длительными госпитализациями [1-3]. В последние годы терапевтические подходы к лечению пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СННФВ) значительно изменились. В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также ивабрадина было связано со значительным улучшением исходов [4,5]. Тем не менее, прогноз у данной категории пациентов остается крайне неблагоприятным, поэтому вопрос новых терапевтических подходов в лечении СННФВ остается актуальным.

Новое представление о патогенезе СН как о дисбалансе системы натрийуретических пептидов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы нашло отражение в появлении препарата нового класса – ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) – первый представитель – сакубитрил/валсартан [6,7]. В исследовании PARADIGM-HF у пациентов с СННФВ терапия сакубитрил/валсартаном ассоциировалась со снижением риска сердечно-сосудистой смерти на 20%, и количества госпитализаций вследствие прогрессирования СН на 21% по сравнению с эналаприлом [8]. В связи с этим препарат был включен в обновленные международные и российские рекомендации по лечению СН [4,5,9].

Концепция левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) имеет важное значение в представлении развития сердечно-сосудистых заболеваний. Оптимальное взаимодействие ЛЖ и артериальной системы обеспечивает максимальную эффективность передачи ударной работы ЛЖ сосудам [11]. Индекс ЛЖАС считается оптимальным в диапазоне 0,5-1,2 [12], и определяется как отношение E_a/E_{es} , где E_a – артериальный эластанс, E_{es} – желудочковый эластанс. Артериальный эластанс отражает совокупность показателей: импеданс аорты, артериальный комплаенс, периферическое сосудистое сопротивление, длительность систолы и диастолы. Желудочковый эластанс от-

ражает жесткость ЛЖ в конце систолы, и считается относительно независимым от нагрузки параметром.

У пациентов с СННФВ наблюдается снижение желудочкового эластанса и увеличение артериального эластанса, вследствие чего происходит выраженное повышение индекса ЛЖАС, что говорит о неэффективности сократительной активности [13]. При выраженной систолической дисфункции сердце и артериальная система взаимодействуют неадекватно, и это сопровождается снижением как энергетической, так и механической эффективности работы ЛЖ.

Помимо оценки ЛЖАС для описания энергетики работы ЛЖ используются параметры «область давление-объем» (pressure-volume area – PVA), внешняя работа ЛЖ, или работа ЛЖ по изгнанию (выбросу; stroke work – SW), потенциальная энергия (potential energy – PE), механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA).

Также данные свидетельствуют о том, что повышение центрального систолического АД (цСАД) и центрального пульсового давления (цПД) являются предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости [14-16]. Наряду с этим была продемонстрирована сильная взаимосвязь между нарушением ЛЖАС и смертностью [17]. Представляет интерес изучение влияния сакубитрил/валсартана на параметры ЛЖАС, артериальной ригидности и ремоделирование ЛЖ.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование были включены 18 пациентов с СННФВ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Не включали пациентов с декомпенсацией СН, нарушением функции почек (расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($rCKF$) <30 мл/мин/1,73 м²), гиперкалиемией (калий сыворотки крови $>5,2$ ммоль/л), исходным САД <100 мм рт. ст.

До включения в исследование пациенты получали стабильную терапию в течение, как минимум, одного мес (табл. 2). При назначении сакубитрил/валсартана

Table 1. Characteristics of patients included in the study
Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	16 (89)
Возраст, годы	69,2±9,6
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (83)
Сахарный диабет, n (%)	7 (39)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (89)
Фракция выброса левого желудочка, %	32±6
Дислипидемия, n (%)	10 (56)
Периферическое САД, мм рт.ст.	137±22
Периферическое ДАД, мм рт.ст.	83±12
Данные представлены в виде M±SD (среднее значение±стандартное отклонение), если не указано иное	
САД – систолическое артериальное давление,	
ДАД – диастолическое артериальное давление	

Table 2. The therapy prior to enrollment
Таблица 2. Терапия до включения в исследование

Препараты	Значение
ИАПФ/ БРА, n (%)	15 (93,8)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	16 (100)
Фуросемид, n (%)	12 (75)
Верошпирон, n (%)	13 (81,3)
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина	

пациентам отменяли иАПФ за 36 ч до приема первой таблетки сакубитрил/валсартана. Титрация дозы препарата зависела от уровня САД. Целевого уровня дозы (200 мг 2 р/сут) достигли 16 пациентов (89%), 1 пациент получал сакубитрил/валсартан в дозе 100 мг 2 р/сут, 1 пациент – 50 мг 2 р/сут.

С целью оценки параметров ЛЖАС проводилась двухмерная эхокардиография исходно, через 6 и 12 мес наблюдения с измерением конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объема, ударного объема (УО), ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Индекс ЛЖАС определяется как отношение артериального эластанса (Еа) к желудочковому эластансу (Еес). Артериальный эластанс рассчитывали как отношение

конечного систолического давления (КСД)/УО, а желудочковый эластанс – как отношение КСД/КСО. Кроме того, проводился расчет параметров, характеризующих энергетику ЛЖ по следующим формулам:

- Внешняя работа ЛЖ (SW): $SW = КСД \times УО$
- Потенциальная энергия (PE): $КСД \times КСО / 2 - КДД \times КСО / 4$
- Область давление-объем (PVA) = SW + PE
- Механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA).

Параметры артериальной ригидности оценивались методом аппланационной тонометрии с использованием прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия). Проводился автоматический расчет цСАД, центрального диастолического АД (цДАД), цПД, давления прироста (ДП), индекса прироста (ИП), времени появления отраженной волны (RWTT), коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За время наблюдения большинство пациентов отметили улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки (по шкале Борг с $5,6 \pm 1,2$ до $4,5 \pm 1,0$ баллов в течение 4 нед), повышения толерантности к физическим нагрузкам (увеличение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы с $233,4 \pm 53,5$ до $278,7 \pm 62,8$ м через 4 нед). Клинически значимых изменений в динамике лабораторных показателей не выявлено (табл. 3). У одного пациента была госпитализация с ишемическим инфарктом головного мозга, 2 пациента умерли внезапно.

Исходно все пациенты имели индекс ЛЖАС $> 1,2$. Через 6 и 12 мес наблюдения выявлено статистически значимое снижение Еа, индекса ЛЖАС, с отсутствием изменений Еес (рис. 1).

За время наблюдения уровень периферического АД снизился со $137 \pm 22 / 83 \pm 12$ до $121 \pm 14 / 75 \pm 9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) через 6 мес. Через 12 мес уровень

Table 3. Changes in laboratory indicators
Таблица 3. Динамика лабораторных показателей

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	119,6±23,2	119,9±22,5	119,3±22,7
рСКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	56,1±13,0	55,8±13,6	57,1±13,7
Калий, ммоль/л	4,44±0,38	4,32±0,35	4,60±0,38
Данные представлены в виде M±SD			

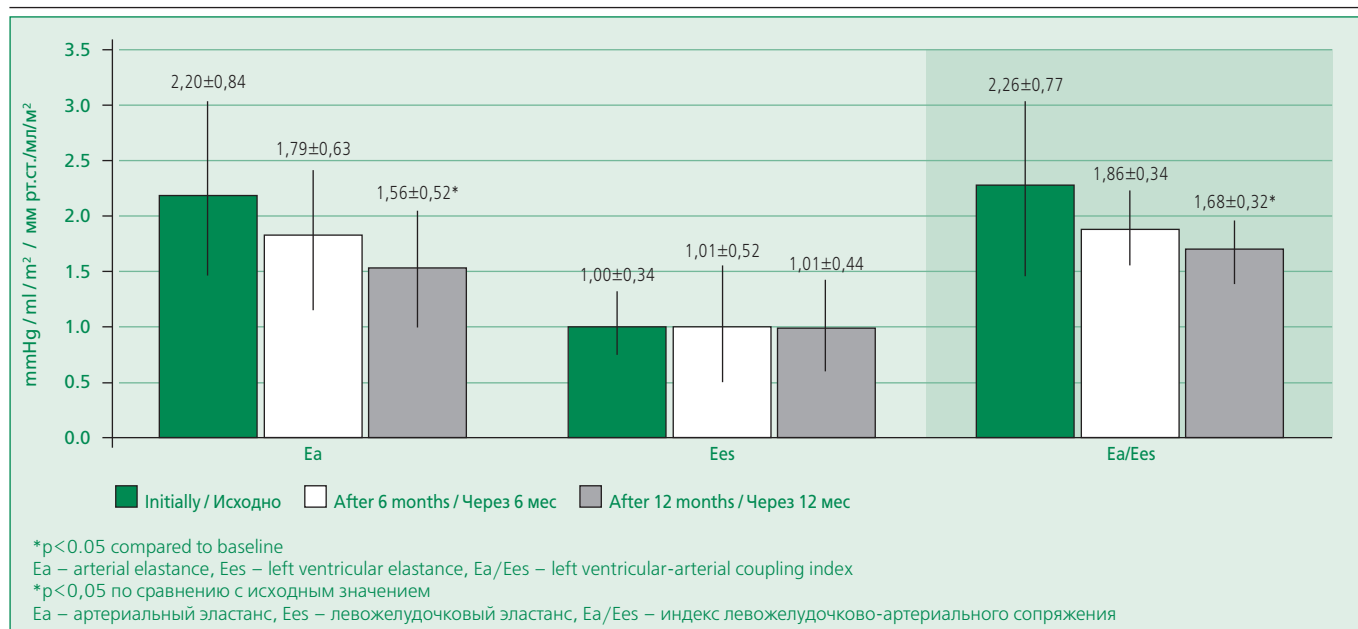


Figure 1. Change in parameters of left ventricular-arterial coupling after 6 and 12 months of therapy

Рисунок 1. Динамика параметров левожелудочково-артериального сопряжения через 6 и 12 мес терапии

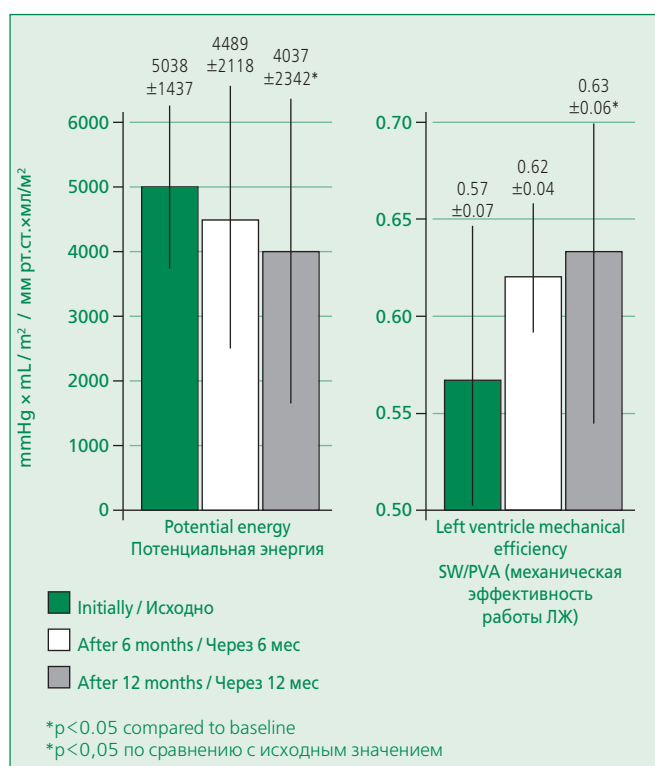


Figure 2. Changes in the performance of the left ventricle

Рисунок 2. Динамика показателей эффективности работы ЛЖ

АД составлял $125 \pm 16 / 74 \pm 11$ мм рт.ст. Ассоциаций между снижением Ea и АД не было выявлено.

При анализе динамики показателей эффективности работы ЛЖ через 6 мес не выявлено статистически значимых изменений потенциальной энергии и механической эффективности работы ЛЖ (отношение внешняя работа/ область давление-объем), а через

12 мес отмечено статистически значимое их изменение (рис. 2).

При изучении параметров артериальной ригидности исходно повышение СРПВ > 10 м/с обнаружено у 72% пациентов. За период наблюдения отмечено статистически значимое снижение СРПВ (рис. 3), давления прироста (ДП), увеличение времени распространения отраженной волны (RWTT) и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR). Также выявлено статистически значимое снижение цСАД и цПД (рис. 3).

Были выявлены взаимосвязи между динамикой цСАД и динамикой SEVR (коэффициент корреляции Спирмана $R = -0,56$), индекса аугментации ($R = 0,52$), ударного объема ($R = 0,52$), $p < 0,05$ для всех параметров. Также обнаружены ассоциации между динамикой SEVR и изменениями ударного объема ($R = -0,85$), времени распространения отраженной волны ($R = -0,81$), потенциальной энергии ($R = -0,95$; $p < 0,05$ для всех параметров).

Таким образом, на фоне длительной терапии пациентов с СНнФВ, основанной на сакубитрил/валсартане, наблюдалось улучшение ЛЖАС вследствие АД-независимого снижения артериального эластанса при отсутствии динамики левожелудочкового эластанса. Также проводимая терапия ассоциировалась со снижением СРПВ и улучшением параметров центральной пульсовой волны: снижением центрального АД, увеличением времени распространения пульсовой волны и коэффициента субэндокардиальной жизнеспособности, который отражает отношение между субэндокардиальной потребностью и потреблением кислорода [18].

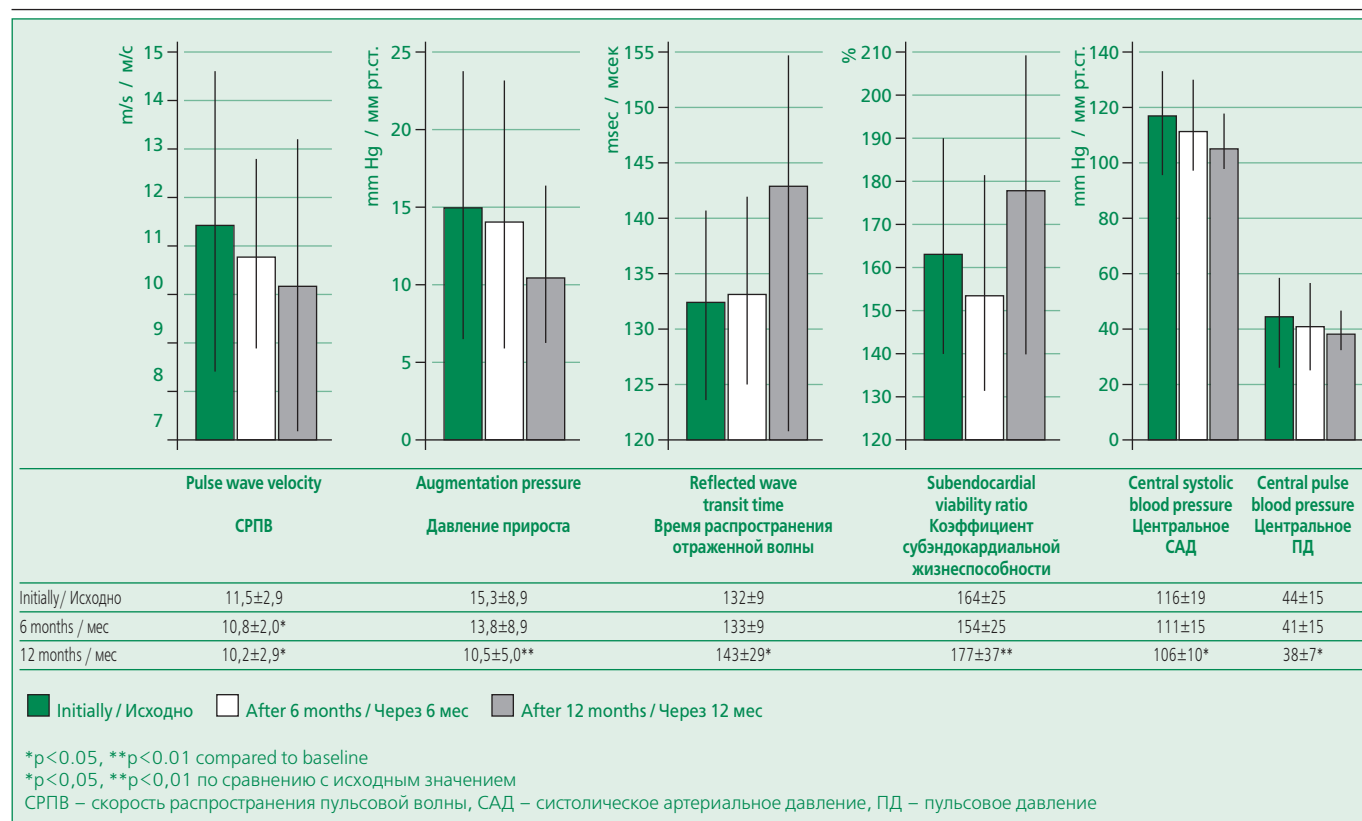


Figure 3. Change pulse wave velocity and central pulse wave parameters

Рисунок 3. Динамика СРПВ и параметров центральной пульсовой волны

Обсуждение

Полученные результаты можно объяснить механизмом действия сакубитрил/валсартана: ингибирование неприлизина потенцирует действие вазоактивных пептидов, в т.ч. натрийуретических пептидов, брадикинина и адреномедуллина, и, таким образом, можно предположить, что ингибирование неприлизина одновременно с блокадой рецепторов к ангиотензину II может противодействовать прогрессированию артериальной ригидности, и более эффективно снижать центральное давление в аорте по сравнению с терапией только БРА. Эта гипотеза была подтверждена в исследовании PARAMETER, которое проводилось среди 454 пациентов старше 60 лет. Впервые было продемонстрировано превосходство сакубитрил/валсартана в снижении центрального АД и ПД по сравнению с олмесартаном через 12 нед терапии. Через 52 нед параметры периферического и центрального АД были одинаковыми в обеих группах, однако в группе олмесартана большему количеству пациентов требовалась дополнительная антигипертензивная терапия (47%) по сравнению с сакубитрил/валсартаном (32%; $p<0,002$) [19].

Изучение влияния сакубитрил/валсартана на ремоделирование ЛЖ проводилось в экспериментах на животных. Так, у свиней с инфарктом миокарда на фоне терапии валсартаном наблюдалось улучшение

ремоделирования сердца путем ингибирования семейства гуанин-нуклеотид-связывающих белков. На фоне терапии сакубитрил/валсартаном происходило снижение апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии и нарушения сократимости миоцитов путем ингибирования PTEN (фосфатазы с двойной субстратной специфичностью) [20].

На модели крыс с СНнФВ через 20 нед терапия сакубитрил/валсартаном и валсартаном ассоциировалась со значительным обратным ремоделированием ЛЖ по сравнению с группой контроля. Однако при сравнении терапии сакубитрил/валсартаном с валсартаном не наблюдалось значимых различий по изучаемым параметрам (размеры ЛЖ, УО, КДР, фракции укорочения) [21].

В исследовании у 80 пациентов (средний возраст 59 лет; мужчины 76%) через 3 мес терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ [22]. 86% пациентов получали целевую дозу (97/103 мг), 8% – половину максимальной дозы (49/51 мг), и 2% – низкую дозу (24/26 мг) сакубитрил/валсартана. На фоне терапии отмечалось значительное снижение размеров и объемов ЛЖ: конечный диастолический размер (КСР) – с $67,2\pm8,6$ до $64,8\pm10,9$ мм ($p=0,003$), КДО – с $218,8\pm79,1$ до $204,1\pm79,3$ мл ($p<0,001$), КСО – с $158,9\pm68,0$ до

142,7±70,1 мл ($p<0,001$). Фракция выброса увеличилась на 18% (28,4±7,7 против 31,9±8,2%; $p<0,0011$), глобальная продольная деформация увеличилась на 9% (7,4±2,7 против 8,8±3; $p=0,002$). Также регистрировалось уменьшение объема левого предсердия (индекс объема левого предсердия снизился с 43,7±15,2 до 39,5±13,9 мл/м²; $p=0,005$) и систолического давления в легочной артерии (с 42,5±12,3 до 38,8±12,0 мм рт.ст.; $p=0,012$). Однако не наблюдалось существенных изменений динамики степени митральной регургитации (1,1±0,9 против 1,2±1; $p=0,2$), размеров правого желудочка (диастолический объем правого желудочка – 20,0±4,3 против 19,5±4,9 см³; $p=0,64$).

При исследовании параметров ЛЖАС и эффективности работы ЛЖ у пациентов с различной ФВ [ФВ>60% ($n=12$), 40-59% ($n=7$), <40% ($n=9$)] в группе с ФВ>60% индекс ЛЖАС был равен 0,46±0,17, т.е. Ees (4,5±2,0 мм рт.ст./мл/м²) примерно в 2 раза превышал Ea (1,8±0,4 мм рт.ст./мл/м²). При таком соотношении артериального и желудочкового эластанса наблюдалась максимальная механическая эффективность работы ЛЖ. В группе лиц с ФВ 40-59% индекс ЛЖАС соответствовал 0,90±0,21 (Ea и Ees были примерно равны), при этом обеспечивалась максимальная работа ЛЖ по изгнанию при данном КДО. В группе с ФВ<40% индекс ЛЖАС был равен 2,56±2,03, [Ea (2,7±0,6 мм рт.ст./мл/м²) примерно в 2 раза превышал Ees (1,5±0,7 мм рт.ст./мл/м²)], при этом наблюдалось увеличение потенциальной энергии и снижение механической эффективности работы ЛЖ [13].

В норме ЛЖАС ориентировано на достижение максимальной механической эффективности работы ЛЖ. При умеренном снижении систолической функции ЛЖ достижение максимальной работы по изгнанию обеспечивается за счет снижения механической эффективности работы ЛЖ при согласованном взаимодействии артериального и левожелудочкового компонентов. При снижении ФВ происходит сниже-

ние как энергетической, так и механической эффективности работы ЛЖ.

Среди 466 пациентов с СНнФВ (медиана наблюдения 3,4 года) изучали взаимосвязь между эхокардиографическими параметрами и следующими неблагоприятными событиями: комбинированной конечной точкой (смерть, трансплантация сердца, искусственный ЛЖ) и госпитализацией по кардиальным причинам. Всего было зарегистрировано 76 смертей, 52 трансплантации сердца, 14 искусственных ЛЖ, 684 кардиальные госпитализации. Была выявлена независимая ассоциация ФВ, КДО и индекса ЛЖАС с комбинированной конечной точкой [относительный риск (ОР) 3,0; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,8 до 5,0; при сравнении 3-го и 1-го терцилей ОР 2,6; 95% ДИ от 1,5 до 4,2 и ОР 2,1; 95% ДИ от 1,3 до 3,3 соответственно]. Также отмечалась взаимосвязь КДО и ЛЖАС с риском кардиальных госпитализаций. Не было выявлено ассоциации желудочкового эластанса ни с одним из исходов. Таким образом, было установлено, что характеристики ремоделирования ЛЖ и ЛЖАС являются независимыми прогностическими факторами у пациентов с СНнФВ в отличие от Ees. Полученные результаты подтверждают важность гемодинамической разгрузки (снижения постнагрузки) при СНнФВ. Кроме того, продемонстрирована ограниченная патофизиологическая значимость левожелудочкового эластанса (Ees) по сравнению с ЛЖАС.

В настоящем исследовании у пациентов с СНнФВ было продемонстрировано благоприятное влияние терапии сакубитрил/валсартаном на динамику ЛЖАС, артериальную ригидность и параметры центральной пульсовой волны.

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. Tavazzi L., Senni M., Metra M., et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: the one-year follow-up results of IN-HF outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:473-81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161.
2. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., et al. on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-17. doi: 10.1093/eurhf/hft050.
3. Jhund P.S., Macintyre K., Simpson C.R., et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009;119:515-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):137-61. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
6. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist - neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1029-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
7. Braunwald E. Academic-industrial collaboration in the development of the first angiotensin receptor blocker: neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:745-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehw055.
8. McMurray J., Packer M., Desai A., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
9. Mareyev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Chronic heart failure (CHF) Clinical recommendations (2016). Available at: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Checked by Apr 16, 2018 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Клинические рекомендации (2016). Доступно на: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Проверено 16.04.2018].
10. Elzinga G., Westerhof N. Matching between ventricle and arterial load: an evolutionary process. *Circ Res.* 1991;68:1495-1500. doi: 10.1161/01.RES.68.6.1495.
11. Sunagawa K., Maughan W.L., Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res.* 1985;56:586-95. doi: 10.1161/01.RES.56.4.586.
12. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 2008;105:1342-51. doi: 10.1152/japplphysiol.90600.2008.
13. Asanoi H., Sasayama S., Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circulation Research.* 1989;65:483-93. doi: 10.1161/01.RES.65.2.483.
14. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010;31:1865-871. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024.
15. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35:1719-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehu565.
16. Williams B., Lacy P.S. Central aortic pressure and clinical outcomes. *J Hypertens.* 2009;27:1123-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b5666.
17. Ky B., French B., May Khan A., et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1165-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.085.
18. Hoffman J.I., Buckberg G.D. The myocardial supply: demand ratio: a critical review. *Am J Cardiol.* 1978;41:327-32. doi: 10.1016/0002-9149(78)90174-1.
19. Williams B., Cockcroft J.R., Kario K., et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension The PARAMETER Study. *Hypertension.* 2017;69:411-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
20. Iborra-Egea O., Galvez-Monton C., Roura S., et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl.* 2017;3:12. doi: 10.1038/s41540-017-0013-4.
21. Hoskova L., Melenovsky V., Kautzner J., et al. Cardioprotective effect of LCZ696 versus valsartan on left ventricular remodeling in experimental model of chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2017;19 (Suppl. 1):168-9 (P640).
22. Maurin V., Canu A., Bernard A., et al. Early reverse remodeling and improvement of echo parameters after introduction of sacubitril/valsartan in 80 stable and well treated HFrEF patients. *Eur J Heart Failure.* 2017;19 (Suppl. 1):296 (P1189).

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Chair of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, RUDN University

Svetlana V. Villevalde – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Imad A. Meray – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Ekaterina E. Shkolnikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Olga I. Lukina – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт, РУДН
Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН
Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Школьников Екатерина Эвалдовна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Лукина Ольга Ивановна – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Михаил Евгеньевич Стаценко*, Мария Владимировна Деревянченко

Волгоградский государственный медицинский университет

Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1

Цель. Оценить влияние длительной комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином на показатели центрального аортального давления (ЦАД) и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Включено 30 пациентов 40-65 лет с АГ III стадии и СД 2 типа. После проведения «отмывочного периода» назначали комбинированную терапию амлодипином $6,2 \pm 2,5$ мг/сут и лизиноприлом $12,3 \pm 5,0$ мг/сут, продолжали гиполипидемическую терапию atorvastatinom $17,0 \pm 4,7$ мг/сут, комбинированную сахароснижающую терапию метформином $1093,8 \pm 253,6$ мг/сут и гликлазидом $82,1 \pm 38,5$ мг/сут в течение 24 нед. Исходно и через 24 нед проводили стандартное физическое обследование, суточное мониторирование параметров ЦАД, анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира, рассчитывали индекс висцерального жира (VAI), определяли степень дисфункции жировой ткани и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Результаты. На фоне длительной терапии лизиноприлом+амлодипином отмечено достоверное снижение уровня офисного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 22,3 и 12,5%, соответственно, частоты сердечных сокращений на 9,8%, а также уровня HbA_{1c} на 1,4% по сравнению с исходными значениями. Выявлено статистически значимое снижение процента висцерального жира по данным биоимпедансометрии на 13,6% и VAI на 22,5%, отмечено уменьшение процента больных с очень высоким уровнем висцерального жира ($\Delta\% = -36,7$, $p < 0,05$). Достоверно улучшились показатели центральной гемодинамики в виде снижения среднесуточных, дневных и ночных значений САД, ДАД, пульсового артериального давления, индекса аугментации в аорте.

Заключение. Таким образом, длительная терапия фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина показала не только высокую антигипертензивную эффективность, способность достоверно улучшать показатели ЦАД, но и снижать активность висцерального ожирения, оказывая дополнительное положительное метаболическое действие без коррекции дозы статинов и сахароснижающих препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, центральное аортальное давление, висцеральное ожирение, дисфункция жировой ткани.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):217-222. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-217-222

Influence of Long-Term Antihypertensive Therapy on Parameters of Central Aortal Pressure and Visceral Obesity in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2

Michael E. Statsenko*, Maria V. Derevyanchenko

Volgograd State Medical University

Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

Aim. To study the effect of long-term combined antihypertensive therapy with lisinopril plus amlodipine on the parameters of central aortic pressure (CAD) and visceral obesity in patients with arterial hypertension (HT) combined with type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. 30 patients with stage III of HT and DM type 2 aged 40-65 years were included into the study. After "washout period", combined therapy with amlodipine 6.2 ± 2.5 mg/day and lisinopril 12.3 ± 5.0 mg/day was prescribed, hypolipidemic therapy with atorvastatin 17.0 ± 4.7 mg/day and combined hypoglycemic therapy with metformin 1093.8 ± 253.6 mg/day and gliclazide 82.1 ± 38.5 mg/day were continued within 24 weeks. Initially, and after 24 weeks, a standard physical examination, 24-hour CAP parameters monitoring, body composition analysis with a percentage of visceral fat calculation, a visceral fat index (VAI) determination, the degree of adipose tissue dysfunction and the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) assessment were performed.

Results. Because of long-term therapy with lisinopril + amlodipine, a significant decrease in the level of office systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) by 22.3 and 12.5%, respectively, heart rate by 9.8%, and HbA_{1c} level by 1.4% was found in comparison with the initial values. According to bioimpedanceometry a statistically significant decrease in the percentage of visceral fat (by 13.6%) was revealed, as well as VAI (by 22.5%) and the percentage of patients with very high visceral fat ($\Delta\% = -36.7$, $p < 0.05$). Indicators of central hemodynamics were significantly improved in the form of decrease in the average daily, daytime and nighttime values of aortic SBP, DBP, pulse blood pressure, and augmentation index.

Conclusions. Thus, long-term combined therapy with lisinopril and amlodipine has shown not only high antihypertensive efficacy and the ability to reliably improve the parameters of CAD, but also to reduce the activity of visceral obesity, providing an additional positive metabolic effect without adjusting the dose of statins and hypoglycemic drugs.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes, central aortic pressure, visceral obesity, dysfunction of adipose tissue.

For citation: Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Influence of Long-Term Antihypertensive Therapy on Parameters of Central Aortal Pressure and Visceral Obesity in Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):217-222. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-217-222

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mestatsenko@rambler.ru

Received / Поступила: 04.04.2018

Accepted / Принята в печать: 09.04.2018

Висцеральное ожирение – мощный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время нет четкой позиции, являются ли сахарный диабет (СД) 2 типа и артериальная гипертензия (АГ) осложнением ожирения, или они представляют собой сопутствующие заболевания, возникновение и прогрессирование которых усугубляется наличием ожирения [1]. Российские клинические рекомендации рассматривают эти состояния как ассоциированные (сопутствующие) заболевания [2].

Исходя из современной классификации фенотипов ожирения, все пациенты с сочетанием АГ и СД 2 типа относятся к метаболически тучному фенотипу, и имеют очень высокий (4 стадия по шкале CMD5 (Cardiometabolic Disease Staging)) кардиометаболический риск [1,3-5].

Первичная цель лечения лиц с АГ и СД 2 типа заключается в максимальном снижении общего долгосрочного сердечно-сосудистого риска [6]. При выборе антигипертензивной терапии у данной категории коморбидных больных необходимо учитывать не только ее способность снижать уровень артериального давления (АД), но и оказывать благоприятное метаболическое действие [7-9].

Эффективность лизиноприла у пациентов с АГ и сопутствующим ожирением была изучена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY (The Treatment in Obese Patients with Hypertension): показаны его преимущества перед гидрохлортиазидом по влиянию на уровень диастолического АД (ДАД) и углеводный обмен [10].

В исследовании «ДИРИЖЕР» у больных с АГ, метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени отмечен более выраженный антигипертензивный эффект лизиноприла в сравнении с периндоприлом при сопоставимом уменьшении гипертрофии левого желудочка и размеров предсердий, улучшении показателей диастолической функции левого желудочка и инсулинового обмена [11].

Целью данной работы было изучить влияние длительной 24-недельной комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом+амлодипином на показатели суточного мониторирования центрального

(аортального) давления (ЦАД) и висцерального ожирения у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы

В проспективное открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 30 больных (56,7% мужчин, 43,3% женщин) АГ III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-65 лет. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые значения АД (<140/85 мм рт. ст.) [12]. За 5-7 дней до рандомизации больным отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период»). После этого пациентам назначалась комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом (Экватор, Гедеон Рихтер, Венгрия), а также была продолжена гиполипидемическая терапия аторвастатином, комбинированная сахароснижающая терапия метформином и гликлазидом медленного высвобождения (МВ) в течение 24 нед.

Физикальное обследование включало оценку общего состояния, регистрацию офисного АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) с помощью сантиметровой ленты и расчета соотношения ОТ/ОБ. Проводили анализ состава тела с оценкой процентного содержания висцерального жира методом биоэлектрического импеданса (Omron BF508 52, Япония).

Из исследования исключали лиц с ИМТ >40 кг/м² в связи с некорректностью применения метода биоимпедансометрии. В изучаемой группе преобладали больные с ИМТ >30 кг/м² (80%), ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² имели 20% пациентов. Рассчитывали индекс висцерального жира (VAI), и определяли степень дисфункции жировой ткани (ATD), возрастная норма для изучаемой группы пациентов – ≤1,92 условных единиц (у.е.) [13].

Суточное мониторирование параметров ЦАД определяли с помощью многофункционального комплекса BPLab и программного обеспечения Vasotens 24 («Петр Телегин», Россия). Оценивали следующие ос-

новые параметры ЦАД: среднесуточное, дневное и ночное систолическое АД (САД) и ДАД в аорте (САД_{ао} сут, ДАД_{ао} сут, САД_{ао} день, ДАД_{ао} день, САД_{ао} ночь, ДАД_{ао} ночь), пульсовое аортальное давление за сут, день, ночь (ПАД_{ао} сут, ПАД_{ао} день, ПАД_{ао} ночь), индекс аугментации в аорте (ИА сут, ИА день, ИА ночь), вариабельность – ВСАД_{ао} сут, ВДАД_{ао} сут, ВСАД_{ао} день, ВДАД_{ао} день, ВСАД_{ао} ночь, ВДАД_{ао} ночь. Анализ выраженности суточной кривой ЦАД рассчитывали так же, как и для периферического давления на плечевой артерии – проводили по суточному индексу (СИ) с использованием традиционных критериев определения выраженности двухфазного ритма: dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker – подробно описан в более ранних наших публикациях [8, 14].

Уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1C}) определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью реактивов DiaSys Diagnostnc Sitems GmbH (Германия) на биохимическом анализаторе Erba XL-200 (Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий между показателями использовали критерий Вилкоксона, в случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

Контроль безопасности терапии проводили путем регистрации нежелательных явлений в период лечения пациентом в «Дневнике самоконтроля». Оценивали нежелательные лекарственные явления с использованием метода открытого стандартного вопроса и мониторинга лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций во время визитов.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Протокол клинического исследования №192-2014 одобрен региональным Этическим комитетом 11.03.2014 г. Письменное информированное согла-

сие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Со всеми больными в момент включения в исследование была проведена беседа о необходимости соблюдения диеты. Коррекция доз гиполипидемических и сахароснижающих препаратов не проводилась. Средняя доза лизиноприла составила 12,3±5,0 мг/сут, амлодипина – 6,2±2,5 мг/сут, метформина – 1093,8±253,6 мг/сут, гликлазида – 82,1±38,5 мг/сут, аторвастатина – 17,0±4,7 мг/сут

За время наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня офисного САД на 22,3% (с 159,6±11,8 до 124,0±5,9 мм рт.ст.; p<0,001), офисного ДАД на 12,5% (с 90,7±8,0 до 79,4±4,1 мм рт.ст.; p<0,001), соответственно, а также ЧСС – на 9,8% (с 69,5±9,3 до 62,7±7,1 уд/мин; p<0,001). Изучаемая фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов не оказывала негативного влияния на углеводный обмен – уровень Hb_{A1C} снизился на 1,4% по сравнению с исходными значениями (с 7,0±1,6 до 6,9±1,2%).

Через 24 нед выявлено статистически значимое снижение процента висцерального жира по данным биоимпедансометрии на 13,6% при сохранении относительно стабильным соотношения ОТ/ОБ (Δ%=-0,2). Также отмечен рост процента пациентов с нормальным и высоким уровнем висцерального жира (Δ%=6,7 и Δ%=30,0, соответственно) за счет умень-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=30)

Таблица 1. Клинико-демографические показатели включенных в исследование больных (n=30)

Параметр	Значение
Мужчины, %	56,7
Возраст, лет	60,7±5,6
ИМТ, кг/м ²	33,9±4,3
Курящие, %	13,3
Длительность АГ, лет	20,2±11,1
Длительность СД, лет	4,3±3,9
Hb _{A1C} , %	7,0±1,6
САД офисное, мм рт. ст.	159,6±11,8
ДАД офисное, мм рт. ст.	90,7±8,0
ЧСС, уд/мин.	69,5±9,3
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное	
ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений	

Table 2. Indices of visceral obesity and degree of dysfunction of adipose tissue in patients

Таблица 2. Показатели активности висцерального ожирения и степени выраженности дисфункции жировой ткани включенных в исследование больных

Параметр	Исходно	Через 24 нед
ИМТ, кг/м ²	33,9±4,3	33,5±4,5**
ОТ/ОБ, у.е.	0,973±0,12	0,971±0,09
Висцеральный жир, %	16,2±3,93	14,0±3,55***
Нормальный уровень висцерального жира, %	0	6,7*
Высокий уровень висцерального жира, %	26,7	56,7*
Очень высокий уровень висцерального жира, %	73,3	36,6**
VAI, у.е.	3,51±1,44	2,72±1,44*
ATD, %	93,3	86,7
Отсутствие ATD, %	6,7	13,3
Умеренная ATD, %	7,1	15,4
Выраженная ATD, %	57,2	50,0
Тяжелая ATD, %	35,7	34,6
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное		
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 значимость различий по сравнению с исходным значением		
ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, VAI – индекс висцерального жира, ATD – степень дисфункции жировой ткани		

шения процента больных с очень высоким уровнем висцерального жира ($\Delta\% = -36,7$; $p < 0,05$), а VAI, характеризующий степень активности висцерального ожирения, статистически значимо снизился на 22,5%. ATD исходно выявлена у 93,3% против 86,7% пациентов через 24 нед наблюдения. При разделении больных по степени выраженности дисфункции жировой ткани нами не выявлено статистически значимых различий, хотя и отмечена тенденция к росту процента больных с отсутствием или умеренной ATD и закономерному снижению процента лиц с выраженной и тяжелой ATD на фоне терапии препаратом Экватор® (табл. 2).

Данное исследование оценивало параметры суточного мониторирования ЦАД. Так, при длительной антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина выявлено статистически значимое улучшение показателей центральной гемодинамики в виде снижения среднесуточных, дневных и ночных значений САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}, уменьшения на 17,3% ВСАД_{ао} сут (табл. 3).

Проведенный анализ показал наличие тесных связей между параметрами ЦАД и активностью висце-

Table 3. Parameters of central arterial pressure in patients
Таблица 3. Показатели ЦАД больных, включенных в исследование

Показатель	Исходно	24 нед терапии
САД _{ао} сут, мм рт. ст.	144,7±9,9	120,4±6,9***
ДАД _{ао} сут, мм рт. ст.	89,5±9,4	75,1±6,0***
ПАД _{ао} сут, мм рт. ст.	54,6±6,9	45,3±6,0***
ИА сут, %	36,1±5,8	29,0±2,2***
Варабельность САД _{ао} сут, мм рт. ст.	17,3±4,9	14,3±3,1*
Варабельность ДАД _{ао} сут, мм рт. ст.	16,1±4,6	14,9±3,3
САД _{ао} день, мм рт. ст.	148,0±11,0	122,1±8,4***
ДАД _{ао} день, мм рт. ст.	92,8±8,5	77,6±6,5***
ПАД _{ао} день, мм рт. ст.	55,2±9,1	44,5±6,0***
ИА день, %	36,1±6,1	29,1±2,4***
Варабельность САД _{ао} день, мм рт. ст.	16,5±5,3	14,0±4,1
Варабельность ДАД _{ао} день, мм рт. ст.	16,3±5,1	14,9±4,2
САД _{ао} ночь, мм рт. ст.	135,6±15,4	114,7±7,1***
ДАД _{ао} ночь, мм рт. ст.	81,2±11,2	70,0±6,7***
ПАД _{ао} ночь, мм рт. ст.	54,4±8,0	44,7±6,7***
ИА ночь, %	36,5±5,5	28,7±2,0***
Варабельность САД _{ао} ночь, мм рт. ст.	14,0±5,2	13,0±2,5
Варабельность ДАД _{ао} ночь, мм рт. ст.	12,0±4,0	12,2±2,9
СИ САД _{ао} , %	9,0	7,1
СИ САД _{ао} <10%, %	63,3	56,7
СИ ДАД _{ао} , %	13,3	10,4
СИ ДАД _{ао} <10%, %	33,3	33,3
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное		
*p<0,05, ***p<0,001 значимость различий по сравнению с исходным значением		
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ИА – индекс аугментации, СИ – суточный индекс		

рального ожирения. Выявлена статистически значимая корреляция между VAI и ПАД_{ао} день, ночь ($r=0,6$ и $r=0,56$, соответственно), VAI и ИА_{ао} день, ночь ($r=0,58$ и $r=0,52$, соответственно), а также ATD и ПАД_{ао} сут ($r=0,39$).

Обсуждение

В опубликованных ранее статьях было показано положительное влияние комбинации лизиноприла и амлодипина не только на уровень офисного САД и ДАД [15], но и на показатели суточного мониторирования периферического АД [8]. Стратегически важным является статистически значимое снижение ИА_{ао} за сут, в дневное и в ночное время.

Жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. Висцеральное жировое депо выделяет ряд активных молекул, секретируемых адипоцитами [16]. Благоприятное влияние препарата Экватор® на

показатели висцерального ожирения и степень его активности может быть объяснено несколькими потенцирующими механизмами действия компонентов применяемой фиксированной комбинации. Так, лизиноприл, в отличие от периндоприла, рамиприла и ряда других липофильных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), является гидрофильным. Из-за своей низкой липофильности лизиноприл не накапливается в жировом депо, поэтому не требует корректировки дозы препарата с течением времени, и является предпочтительным выбором у больных с избыточной массой тела и ожирением. В ряде исследований продемонстрировано равенство способности нелипофильных и липофильных ИАПФ проникать в сосудистую стенку и инактивировать тканевый АПФ [17]. И липофильный квиналаприл, и гидрофильный лизиноприл обладают сходной способностью подавлять тканевую конверсию ангиотензина. Также следует отметить, что лизиноприл из-за отсутствия связи с белками плазмы крови безопаснее других ИАПФ в связи с меньшим накоплением тканевого брадикинина, с которым связано появление некоторых побочных эффектов, включая кашель [17].

Второй компонент препарата Экватор® – высоколипофильный антагонист кальция амлодипин – проявляет свое положительное действие на параметры висцерального ожирения за счет уменьшения агрегации липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, тем самым не только уменьшая расчетный индекс VAI и степень дисфункции жировой ткани, но и предотвращая повреждение клеток, препятствуя прогрессированию дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления [17].

Эффективность комбинации лизиноприла с амлодипином в улучшении показателей центральной гемо-

динамики в виде снижения среднесуточных, дневных и ночных значений САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}, ВСАД_{ао} сут, ИА_{ао} за сут, в дневное и в ночное время связана с блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ИАПФ лизиноприлом и вазодилатирующим действием амлодипина, что приводит к улучшению эластических свойств аорты.

Несмотря на небольшое снижение средних значений СИ САД_{ао} и СИ ДАД_{ао}, процент больных с неблагоприятным типом суточной кривой (non-dipper, night-peaker) уменьшился, хотя и статистически незначимо из-за недостаточного количества пациентов, участвовавших в исследовании. Это обусловлено снижением процента лиц over-dipper с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, длительная терапия фиксированной комбинацией лизиноприла и амлодипина в течение 24 нед показала не только высокую антигипертензивную эффективность, способность достоверно улучшать показатели центрального (аортального) давления, но и снижать активность висцерального ожирения, оказывая дополнительное положительное метаболическое действие без коррекции дозы статинов и сахароснижающих препаратов. Необходимы дальнейшие исследования в данной области на большей выборке пациентов.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ОАО «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. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National clinical recommendations for obesity: concept and perspectives. Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2017;1(61):134-40. (In Russ.) [Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. 2017;1(61):134-40].
2. Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Checked by Apr 18, 2018 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Проверено 18.04.2018].
3. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
4. Guo F., Garvey W.T. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDs) System for the Prediction of Future Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;100(10):3871-77. doi: 10.1210/jc.2015-2691.
5. Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. Obesity. 2014;22(1):110-118. doi: 10.1002/oby.20585.
6. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Cardioneuroprotection is the most important task of antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Kardiologiya. 2015;55(8):43-8. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Кардионевропротекция - важнейшая задача антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2015;55(8):43-8].
7. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Metabolic effects of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):36-9. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Метаболические эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):36-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-36-39.
8. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Pastukhova O.R. The effect of combined antihypertensive therapy on the ambulatory profile of blood pressure and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Kardiologiya. 2014;54(11):20-4. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Пастухова О.Р. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления и показатели метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2014;54(11):20-4].

9. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Features of management of patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus: a view of the cardiologist. *Farmateka*. 2013;16(269):52-7. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога. *Фарматека*. 2013;16(269):2-57].
10. Reisin E., Weir M.R., Falkner B., et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5. doi: 10.1161/01.HYP.30.1.140.
11. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Dironin in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (study «DIRIZHER»). *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti*. 2013;18(3):41-9. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Диротон в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «ДИРИЖЕР»). *Российские Медицинские Вести*. 2013;18(3):41-9].
12. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
13. Amato M.C. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011;10(183):1-8.
14. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Daily profile of blood pressure, morphofunctional parameters of the heart, kidneys and metabolism in arterial hypertension in patients with secondary chronic pyelonephritis. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2010;16(3):256-60. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Суточный профиль артериального давления, морфофункциональные параметры сердца, состояние почек и метаболизма при артериальной гипертензии у больных вторичным хроническим пиелонефритом. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(3):256-60].
15. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Ostrovsky O.V., et al. Endothelial dysfunction is a target for combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. *Ter Arkhiv*. 2013;85(9):63-8. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В. и др. Дисфункция эндотелия - мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа. *Терапевтический Архив*. 2013;85(9):63-8].
16. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., et al. Visceral obesity as a marker of multi-organ damage risk. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2017;1(61):10-5. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., и др. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения. *Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета*. 2017;1(61):10-5].
17. Drapkina O.M., Korneeva O.N. A fixed-dose combination of amlodipine and lisinopril: the advantages of its use in metabolic syndrome. *Vrach*. 2012;12:42-5. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме. *Врач*. 2012;12:42-5].

About the Authors:

Michael E. Statsenko – MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Research, Head of Chair of Internal Medicine, Faculties of Pediatrics and Dentistry, Volgograd State Medical University

Maria V. Derevyanchenko – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculties of Pediatrics and Dentistry, Volgograd State Medical University

Сведения об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней, педиатрический и стоматологический факультеты, ВолгГМУ

Деревянченко Мария Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, педиатрический и стоматологический факультеты, ВолгГМУ

Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением

Софья Григорьевна Шулькина*, Елена Николаевна Смирнова

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера
Россия, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Цель. Изучить динамику биомаркеров раннего повреждения почек у больных с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением при применении лизиноприла на фоне диетотерапии.

Материал и методы. В исследование были включены 120 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте от 25 до 55 лет (90 пациентов с АГ в сочетании с ожирением и 30 – с АГ без ожирения). Группа контроля включала 50 здоровых респондентов без ожирения. Все пациенты получали терапию лизиноприлом в дозе 10-40 мг/сут с титрацией до целевых значений артериального давления (АД), а пациенты с ожирением – также диетотерапию. Исходно и через 6 мес исследованы клинико-биохимические показатели, уровни лептина, резистина, цистатина С сыворотки крови и мочи, альбуминурия, NGAL (neutrophil gelatinase - associated lipocalin) и интерлейкина (ИЛ) 18 в моче.

Результаты. В группах выявлены связи между сывороточным цистатином С и уровнем АД, лептином, резистином, индексом инсулинрезистентности (HOMA-IR), также выявлены связи с метаболическими показателями. Установлены связи маркеров субклинической тубулярной дисфункции (мочевой цистатин С, интерлейкин 18 [ИЛ-18], NGAL) с показателями углеводного и липидного обмена, уровнем АД, гормональной активностью жировой ткани. Через 6 мес отмечено достижение целевых значений АД, нормоальбуминурии, улучшение показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Установлено снижение сывороточного цистатина С в группах: в 1 группе с 1112 [757,0; 1400,0] до 797 [754; 825] нг/мл ($p=0,001$), во 2 группе – с 990 [700,0; 1110,0] до 791 [770; 900] нг/мл ($p=0,03$). Снижение маркеров канальцевой дисфункции было выявлено только в группе, снизившей массу тела: цистатин С в моче с 33,0 [18,5; 50,0] до 24 [15,3; 60,0] нг/мл ($p=0,04$) и ИЛ-18 – с 0,33 [0,18; 0,41] до 0,21 [0,14; 0,43] пг/мл ($p=0,04$). Большее снижение экскреции маркеров тубулярной дисфункции наблюдалось в подгруппе снижения веса более 5%, но менее 10% от исходного веса.

Заключение. Полученные взаимосвязи маркеров субклинического канальцевого повреждения с показателями углеводного и липидного обмена с адипокинами показывают вклад жировой ткани в формирование тубулярного повреждения у больных ГБ в сочетании с ожирением. Антигипертензивная терапия лизиноприлом способствует достижению целевых значений АД, улучшению метаболических показателей, увеличению СКФ, достижению нормоальбуминурии, тогда как снижение массы тела у больных ГБ с ожирением дополнительно способствует уменьшению проявлений канальцевой дисфункции.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, адипокины, почки, лизиноприл, снижение веса.

Для цитирования: Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):223-228. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-223-228

Nephroprotective Effects of Lisinopril in the Therapy of Hypertensive Patients with Obesity

Sofia G. Shulkina*, Elena N. Smirnova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Petrovskaya ul. 26, Perm, 614000 Russia

Aim. To investigate the dynamics of biomarkers of early renal damage in patients with hypertension (HT) and obesity treated with lisinopril and diet therapy.

Material and methods. The study included 120 people aged 25 to 55 years (90 patients with HT in combination with obesity and 30 HT patients without obesity). Control group was consisted of 50 healthy respondents without obesity. All HT patients received therapy with lisinopril at a dose of 10-40 mg per day with titration to target blood pressure (BP) values, patients with obesity – additionally diet therapy. Initially and after 6 months we investigated clinical and biochemical parameters, levels of leptin, resistin, cystatin C in blood serum and urine, albuminuria, NGAL (neutrophil gelatinase - associated lipocalin) and interleukin 18 (IL-18) in the urine.

Results. We identified the relationships between the serum cystatin C and BP, leptin, resistin, insulin-resistance index (HOMA-IR) and also metabolic indicators. In this study we revealed relationships of subclinical tubular dysfunction markers (urinary cystatin C, IL-18, NGAL) with carbohydrate and lipid metabolism, BP, hormonal activity of adipose tissue. The achievement of target BP values, normoalbuminuria and improving the glomerular filtration rate (GFR) were found after 6 months. The decrease in serum cystatin C in groups was seen: in Group 1 – from 1112 [757.0; 1400.0] to 797 [754; 825] ng/ml ($p=0.001$), in Group 2 – from 990 [700.0; 1110.0] to 791 [770; 900] ng/ml ($p=0.03$). Decrease in markers of tubular dysfunction was identified only in patients who reduced the body weight: urine cystatin C – from 33.0 [18.5; 50.0] to 24 [15.3; 60.0] ng/ml ($p=0.04$) and IL-18 – from 0.33 [0.18; 0.41] to 0.21 [0.14; 0.43] pg/ml ($p=0.04$). Greater reduction in tubular dysfunction markers excretion was observed in the subgroup of patients with weight loss more than 5% but less than 10% of the initial value.

Conclusion. The obtained relationships between markers of subclinical tubular damage and carbohydrate, lipid metabolism and adipokines prove the contribution of adipose tissue to the formation of tubular damage in patients with HT associated with obesity. Antihypertensive therapy with lisinopril contributes to the achievement of target BP values, improvement of metabolic parameters, increase in GFR, achievement of normoalbuminuria, whereas body weight loss in HT patients with obesity additionally contributes to the reduction in the manifestations of tubular dysfunction.

Keywords: hypertension, obesity, adipokines, kidney, lisinopril, weight loss.

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

Received / Поступила: 10.11.2017

Accepted / Принята в печать: 01.12.2017

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) в сочетании с ожирением сохраняет лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек у взрослого населения. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность хронической болезни почек (ХБП) у больных АГ составляет 36,6%, при этом наличие ожирения увеличивало ее в 1,21 раза [1,2]. Ожирение вносит существенные изменения в почечную гемодинамику за счет гормональной активности жировой ткани и адипокинов. Среди адипокинов, связывающих АГ, ожирение, инсулинорезистентность, воспалительные реакции и поражение почек, наибольшее значение придается лептину, резистину и висфатину [3,4]. Внедрение новых маркеров дисфункции почек, таких как цистатин С, липокалин-2 (NGAL - neutrophil gelatinase associated lipocalin), интерлейкин 18 (ИЛ-18) улучшило возможности ее ранней диагностики [5-8]. Существуют доказательства, что проведение адекватной антигипертензивной терапии в сочетании со снижением массы тела способствует уменьшению инсулинорезистентности, улучшению метаболических показателей и функции почек [9-13].

Цель исследования – изучить динамику биомаркеров раннего повреждения почек у больных с АГ и ожирением при применении лизиноприла на фоне диетотерапии.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное неконтролируемое исследование включено 120 пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте от 25 до 55 лет, которые были распределены на 2 группы. Первая группа включала 90 пациентов (61% женщин) с ожирением (критерии ВОЗ, 2005) в сочетании с АГ (Европейские рекомендации по АГ, 2013). Вторая группа была представлена 30 пациентами (50% женщин) с АГ и дислипидемией (по Фридрексону) без ожирения (критерии ВОЗ, 2005). Группу сравнения составили практически здоровые лица (n=50; 50% женщин) без ожирения. Критериями не включения в исследование были вторичные формы АГ, АГ III стадии и/или 3-й степени, сахарный диабет (СД), ранее установленные ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХБП, мочекаменная болезнь. Пациенты, включенные в исследование,

ранее не использовали регулярную антигипертензивную терапию и статины.

Всем пациентам проводили клинично-лабораторное обследование согласно медико-экономическим стандартам, исходно и через 6 мес наблюдения. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI мл/мин/1,73 м² и по уровню цистатина С – по формуле Hoek (СКФ [мл/мин/1,73 м²]=(80,35/цистатин С [мг/мл])^{-4,32}) [1].

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови и утренней порции мочи определяли, используя наборы реагентов Human Cystatin C «BioVendor» (Чехия), также в утренней порции мочи определяли: альбуминурию – «ELISA Micro-Albumin» (Orgentec, Германия), NGAL – «NGAL Rapid ELISA Kit» (BioPorto Diagnostic A/S, Дания), ИЛ-18 – ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). В сыворотке крови определяли лептин – «DBC» (Канада), резистин – BioVender (Чехия).

Всем больным АГ была назначена антигипертензивная терапия лизиноприлом 10-40 мг/сут с титрацией дозы до целевых значений АД <140/90 мм рт. ст. (Европейские рекомендации по АГ, 2013). Пациентам с ожирением было рекомендовано дробное питание 4-6 р/сут, с умеренным ограничением энергетической ценности (1300-1600 ккал/сут), без медикаментозной терапии. Титрация дозы лизиноприла и коррективка питания осуществлялись на визитах: первые 2 мес наблюдения каждые 2 нед, далее – 1 р/мес.

Статистическая обработка проводилась при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25;75]. Для множественного сравнения между группами использовался критерий Краскела-Уоллиса, попарные сравнения в этом же модуле – с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между выборками считали статистически значимыми при значении для p<0,05. Связь признаков оценивали при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В 1 группе ожирение 1 степени было выявлено у 33% пациентов (n=30), ожирение 2 степени – у 38,8% (n=35), ожирение 3 степени – 27,7% (n=25). Мы не выявили статистически значимых различий метаболических показателей и уровня АД среди пациентов с различными степенями ожирения.

У больных основных групп средняя длительность АГ составила 4,1±2,5 года. Группы 1 и 2 не различались по уровню систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), показателям липидного спектра и сывороточному уровню мочевого кислоты.

Антропометрические, метаболические показатели, значения артериального давления (АД) и адипокины представлены в табл. 1.

Значения резистина не различались между 1 и 2 группой, тогда как лептин был значимо выше в группе 1.

При сравнении групп больных с АГ мы не выявили различий СКФ (СКД EPI), тогда как определение СКФ по уровню сывороточного цистатина С (формула Ноек) позволило установить более низкие значения СКФ в 1 группе. Значения биомаркеров раннего почечного повреждения: мочевые уровни NGAL, цистатина С и ИЛ-18 были статистически значимо выше у больных группы 1 в сравнении с группой 2. ИЛ-18 в группе 2 не отличался от группы здоровых респондентов (табл. 2).

Несмотря на отсутствие различий средних значений альбуминурии между 1 и 2-й группами, высокая альбуминурия была установлена у 24,4% (n=22) пациентов 1 группы против 1,33% во 2 группе (p=0,01).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить связи уровня резистина в обеих группах со значениями САД (r=0,42 и r=0,34; p=0,03), ДАД (r=0,42 и r=0,40; p=0,03) и цистатином С сыворотки (r=0,40; p=0,03; и r=0,34; p=0,03). Также в обеих группах цистатин С сыворотки имел положительную связь с ТГ (r=0,43 и r=0,52; p=0,01) и отрицательную связь с СКФ по формуле СКД EPI (r=-0,61 и r=-0,54; p=0,01). Кроме того, в 1 группе выявлены корреляции между значениями ДАД и лептином (r=0,45; p=0,02), и уровнем мочевого кислоты (r=0,35; p=0,02), а также дополнительно установлена связь цистатина С сыворотки с лептином (r=0,33; p=0,04), ДАД (r=0,40; p=0,04), А2 (r=0,55; p=0,01) и уровнем NGAL (r=0,30; p=0,04).

Цистатин С в моче в обеих группах имел положительную корреляцию с длиной окружности талии (r=0,41; p=0,02 и r=0,58; p=0,01), лептином (r=0,5; p=0,02 и r=0,48; p=0,03), NGAL (r=0,7 и r=0,8; p<0,001), ИЛ-18 (r=0,65 и r=0,7; p<0,01) и отрицательную связь с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; r=-0,42; p=0,03 и r=-0,30; p=0,04). Дополнительно в 1 группе установлена связь мочевого цистатина С с глюкозой сыворотки натощак (r=0,41; p=0,02); НОМА-IR (r=0,47; p=0,01); уровнем мочевого кислоты (r=0,31; p=0,02), резистина (r=0,40; p=0,02). В 1 группе выявлены корреляции мочевого экскреции ИЛ-18 с лептином (r=0,30; p=0,04), NGAL (r=0,54; p<0,01) и отрицательная связь с СКФ (r=-0,4; p=0,03 по формуле Ноек).

После 6 мес наблюдения (антигипертензивная терапия, диетотерапия) все пациенты достигли целевых значений уровня АД с положительной динамикой ме-

Table 1. Main characteristics of the study groups

Таблица 1. Основные характеристики изучаемых групп

Параметр	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 30)	Контроль (n = 50)
ИМТ, кг/м ²	38,4±4,4***†	27,8±2,1	27±1,3
ОТ, см	111,8±8,22***†	95,6±4,3*	80,9±7,24
САД, мм рт. ст.	152±7,1***	152±4,0***	125±5,1
ДАД мм рт. ст.	105±7,2***	99,8±5,1***	75±4,3
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,5***†	4,6±0,4	4,2±0,5
ТГ ммоль/л	2,7±0,5***†	2,1±0,1*	1,2±0,5
ХС ЛПВП ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,1	1,4±0,1
ХС ЛПНП ммоль/л	4,0±0,6**	3,9±0,6*	2,4±0,4
Мочевая кислота мкмоль/л	394,9±81,2**	404,7±61,6**	226,2±36,8
НОМА-IR	4,2±1,2***†	2,9±1,3*	1,9±0,8
Лептин нг/мл	46,3±19,1***††	13,4±5,8**	8,7±2,1
Резистин нг/мл	4,7±1,6*	4,9±1,3*	2,2±1,0

Данные представлены в виде M±m; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 2

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, НОМА-IR – индекс инсулинрезистентности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды

Table 2. Baseline renal markers in the studied groups

Таблица 2. Исходный уровень почечных маркеров в изучаемых группах

Параметр	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 30)	Контроль (n = 50)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (CKD EPI)	96,6 [86,0;110,0]	90,0 [84,0;97,5]	96,5 [88,0;105]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (Hoek)	75,2 [62,0; 98,0]**†	77 [68;105]*	97 [84,5;117,5]
Цистатин С в сыворотке, нг/мл	1112 [757,0;1400,0]**†	990 [700,0;1110,0]	777 [690,0;928,0]
Цистатин С в моче, мкг/мл	33 [18,5;50,0]***††	16 [3,3;41,0]*	11 [3,0;19,5]
Альбумин в моче, мг/мл	28 [20;31,0]	24 [15,0;26,0]	10 [5,3;14,3]
NGAL, нг/мл	0,15 [0,01; 0,24]*	0,10 [0,0; 0,15]*	0,03 [0,0; 0,05]
ИЛ-18, пг/мл	0,33 [0,18; 0,41]**††	0,15 [0,01; 0,22]	0,14 [0,0;0,22]

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 2

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NGAL – липокалин 2, ИЛ-18 – интерлейкин 18

таболических показателей. Снижение веса произошло у всех больных с ожирением, но в разной степени: у 35,5% (n=32) на 5%, у 33,3% (n=30) на 5-10%, у 31,1% (n=28) – на более 10 % от исходной массы тела. В динамике ИМТ <30 кг/м² достигли 15 человек (50%).

В 1 группе статистически значимо снизились уровни глюкозы (с 6,0±0,8 ммоль/л до 4,9±0,6; p=0,01), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; с 3,9±0,7 ммоль/л до 3,1±0,2; p=0,04), мочевой кислоты (с 420±70 мкмоль/л до 360±20; p=0,01), лептина (с 46,3±19,1 нг/мл до 21,5±11,1; p=0,001) и НОМА-IR (с 4,3±1,2 до 3,1±1,0; p=0,01). Во 2 группе также отмечалось снижение концентрации мочевой кислоты (с 420±70 мкмоль/л до 310±15; p=0,04) и НОМА-IR (с 2,9±1,3 до 2,0±0,8; p=0,02). Отмечалась тенденция к снижению уровня ХС ЛПНП, тогда как ХС ЛПВП, триглицериды и резистин не имели тенденции к изменениям в обеих группах. Анализ динамики биомаркеров субклинического повреждения почек в обеих группах показал значимое снижение сывороточного цистатина С и повышение СКФ на 22% по формуле Hoek в 1 группе с 77 [62,0; 98,0] до 94 [76;115] мл/мин/1,73 м² (p=0,01) и во второй с 77 [68;105] до 96 [75; 120] мл/мин/1,73 м² (p=0,02). Также у всех больных уменьшилась альбуминурия до уровней оптимального или незначительно повышенного. В группе 1 отмечено уменьшение мочевых уровней цистатина С и ИЛ-18, тогда как в группе 2 данной тенденции не было. Значения NGAL не менялись (табл. 3).

При потере массы тела более 15% от исходного веса отмечалась тенденция к увеличению маркеров тубулярной дисфункции [цистатин С (p=0,07), NGAL (p=0,05) и ИЛ-18 (p=0,08)], тогда как у тех, кто снизил вес от 5 до 10% отмечено статистически значимое снижение данных показателей (p<0,05), а у снизивших вес <5% – тенденция к их снижению (p=0,06).

Обсуждение

Цистатин С на сегодняшний день является «золотым стандартом» определения СКФ как интегрального показателя функции почек, а его исследование в моче позволяет оценить степень тубулярных нарушений [5,6,8]. В нашем исследовании установлена связь цистатина С с уровнем лептина и резистина, что подтверждает рост концентрации цистатина при увеличении степени абдоминального ожирения. Однако есть данные, что сывороточный цистатин С отражает ренальный статус вне зависимости от степени ожирения [2,6,8].

Расчет по формуле Hoek показал снижение СКФ в группе АГ с ожирением в сравнении с группой АГ без ожирения, также было показано снижение СКФ в группе АГ с нормальным весом в сравнении с контролем при отсутствии отличий по формуле CKD EPI, что позволяет сделать вывод, что расчет СКФ по сывороточному цистатину С в большей степени позволяет выявить нарушения функции почек у больных АГ вне зависимости от наличия ожирения. Взаимосвязи сывороточного цистатина С с уровнем САД, ДАД и метаболическими показателями (ТГ, мочевой кислоты, лептином) подтверждают это положение.

Последнее время большое внимание привлекает исследование канальцевой дисфункции почек в группах больных с кардиальной патологией, что предвещает дисфункцию клубочков [2,5,6]. Формированию канальцевой дисфункции у больных ожирением могут способствовать: гипоксия, развивающаяся в результате неспособности сосудистой сети увеличиваться вслед за быстрым ростом жировой ткани, снижение экскреции мочевой кислоты, гипергликемия, протеинурия, оксидативный стресс [3,4,9]. В зависимости от степени повреждения канальцевого эпителия в мочу экскретируются различные ферменты: при незначительном повреждении в моче возрастает концентрация ферментов, связанных с повреждением цитоплазматической мембраны, при более глубоком

Table 3. Changes in the level of renal markers in the main groups during the study
Таблица 3. Динамика почечных маркеров в основных группах за время исследования

Параметр	Группа 1 (n=90)		Группа 2 (n=30)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Цистатин С в сыворотке, нг/мл	1112 [757,0;1400,0]	797 [754; 825]***†	990 [700,0;1110,0]	791 [770;900]
Цистатин С в моче, нг/мл	33,0 [18,5;50,0]	24 [15,3; 60,0]*	16,0 [3,3;41,0]	16,0 [3,0;48,0]
Альбумин в моче, мг/мл	28,1 [20;31,0]	16,8 [10; 26]***†††	24,0 [15,0;26,0]	10,1 [5,4; 15,1]***
NGAL, нг/мл	0,15 [0,01; 0,24]	0,14 [0,01; 0,38]	0,10 [0,0; 0,15]	0,9 [0,0; 0,15]
ИЛ-18, пг/мл	0,33 [0,18; 0,41]	0,21 [0,14;0,43]*	0,15 [0,01; 0,22]	0,15 [0,01; 0,21]
Данные представлены в виде Me [25%; 75%]; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в группе 2				
СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NGAL – липокалин 2; ИЛ-18 – интерлейкин 18				

повреждении выделяются лизосомальные ферменты, при некрозе увеличивается количество митохондриальных ферментов, кроме того, определяется повышенное содержание воспалительных цитокинов [2,5-8]. Изучению цистатина С мочи как маркера тубулярной дисфункции посвящено немного работ. Так, в работе японских исследователей была доказана роль цистатина С в моче как показателя повышения неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных с ожирением и метаболическим синдромом [8]. В нашем исследовании было показано, что мочевая экскреция цистатина С была более выражена у больных АГ, причем, у больных с сопутствующим ожирением она была значимо выше. Установленные в группе АГ с ожирением связи мочевого цистатина С с метаболическими показателями и гормонами жировой ткани подтверждают вклад ожирения в формирование канальцевой дисфункции. Мы не выявили связи мочевого уровня цистатина С и СКФ, что может свидетельствовать о дисфункции канальцев при сохраненной функции клубочков, что подтверждает исследования других авторов [2,3]. В настоящее время NGAL рассматривают как ранний маркер диагностики ХБП у больных АГ и СД, также в ряде исследований была доказана связь мочевого экскреции NGAL с увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ [2,5,6]. В нашем исследовании было получено увеличение мочевого экскреции NGAL в группах больных АГ в сравнении с контролем, кроме того, у больных с ожирением значения были выше, что свидетельствует о наличии бессимптомной тубулярной дисфункции. Провоспалительный цитокин ИЛ-18 выделяется в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов, доказано повышение его экскреции у больных ИБС, АГ и хронической сердечной недостаточностью [6,7]. В нашем исследовании повышенная мочевого экскреция ИЛ-18 была установлена в группе АГ в сочетании с ожирением. Его связь с лептином и сниженными значениями СКФ подтверждают вклад жировой ткани

в активацию субклинического воспаления на уровне тубулярного аппарата почки. Связь провоспалительного цитокина ИЛ-18 с лизосомальным ферментом NGAL и протеазным ферментом цистатином С подтверждает активацию воспаления в ответ на повреждение канальцевого эпителия.

Антигипертензивная терапия лизиноприлом на фоне рационального питания в группе АГ способствовала достижению целевых уровней АД, улучшению метаболических показателей и снижению активности жировой ткани. Кроме того, в обеих группах была достигнута нормальбуминурия и статистически значимое снижение уровня сывороточного цистатина С с повышением СКФ в обеих группах, что частично согласуется с данными других авторов [10-13], это показывает вклад рациональной терапии лизиноприлом в нефропротекцию. Особый интерес представляет снижение мочевого экскреции цистатина С и ИЛ-18 в группе АГ с ожирением. Было установлено, что в большей степени снижение экскреции мочевых маркеров было достигнуто в подгруппе снижения веса от 5 до 10% от исходной массы тела. Позитивное влияние умеренного снижения веса на маркеры канальцевой дисфункции описаны в литературе [7], при этом быстрая потеря веса способствует увеличению маркеров канальцевой дисфункции [10]. Авторы объясняют подобные явления недостижением целевого ИМТ через 6 мес от начала вмешательства. Однако не исключается возможность, что кетогенез, развивающийся в ответ на липолиз, который возникает при быстрой потере массы тела, оказывает токсическое влияние на функцию канальцев.

В группе АГ без ожирения достижение целевых уровней АД и улучшение метаболических показателей и СКФ не привело к изменениям мочевых маркеров тубулярной дисфункции в этой группе.

Таким образом, снижение веса в умеренном темпе в сочетании с достижением целевых значений АД в большей степени оказывает протективное влияние на канальцевый аппарат почки.

Заключение

Избыточный вес вносит вклад в формирование тубулярного повреждения у больных АГ в сочетании с ожирением. Антигипертензивная терапия лизиноприлом у больных АГ способствует достижению целевых значений АД, нормоальбуминурии, улучшению показателей СКФ. Снижение массы тела более 5%, но менее 10% от исходного веса на фоне достижения целевых значений АД способствует снижению гормональной активности жировой ткани и снижению мочевой экскреции маркеров канальцевого повреждения.

References / Литература

1. Oshchepkova E.V., Dolgusheva Iu.A., Zhernakova Iu.V., et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study) *Sistemnye Gipertenzii*. 2015;12(3):19-24. (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные Гипертензии*. 2015;12(3):19-24.]
2. Mirinova S.A., Zvartau N.E., Konradi A.O. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterialnaya Gipertenziya*. 2016;22(6):536-50. (In Russ.) [Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):536-50.] doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.
3. Chuchelina O.A. Adipokines of adipose tissue and their role in progression of renal disease. *Mezhdunarodnyj Medicinskij Zhurnal*. 2015;2:24-8. (In Russ.) [Чучелина О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек. *Международный Медицинский Журнал*. 2015;2:24-8.]
4. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
5. Gharishvandi F., Kazerouni F., Ghanei E., et al. Comparative assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Biomed J*. 2015;19(2):76-81. doi: 10.6091/ibj.1380.2015.
6. Sokolski M., Zymliński R., Biegus J., et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):760-7. doi: 10.1002/ehf.746.
7. Özbiçer S., Uluçam Z.M. Association Between Interleukin-18 Level and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients. *Korean Circ J*. 2017;47(2):238-44. doi: 10.4070/kcj.2016.0351.
8. Satoh-Asahara N., Suganami T., Majima T., et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):265-73. doi: 10.2215/CJN.04830610.
9. Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Y. Renal filtration function in patients with gout. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):380-4. (In Russ.) [Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Фильтрационная способность почек у больных подагрой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):380-4.] doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-380-384.
10. Xiao N., Devarajan P., Inge TH., et al. Subclinical kidney injury before and 1 year after bariatric surgery among adolescents with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1234-8. doi: 10.1002/oby.21070.
11. Jenkins DJ.A., Boucher D.F., Ashbury FD. et al. Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.089.
12. Dzhaiani N.A. Choice of lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):565-71. (In Russ.) [Джиани Н.А. Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертонии у пациентов с сопутствующей патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(5):565-71.] doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-565-571.
13. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Cardio-Nephroprotection-the Most Important Goal of Anti-hypertensive Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Kardiologiya*. 2015;55(8):43-8 (In Russ.) [Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Кардионефропротекция – важнейшая задача антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2015;55(8):43-8.] doi: 10.18565/cardio.2015.8.43-48.

About the Authors:

Sofia G. Shulkina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Elena N. Smirnova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-44-590755

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.

Сведения об авторах:

Шулькина Софья Григорьевна – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера

Смирнова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Что знают пациенты с фибрилляцией предсердий о профилактике инсульта и системных эмболий? Данные регистра ПРИМА-ТЕРРА

Руслан Михайлович Линчак^{1*}, Ольга Геннадьевна Компаниец²,
Андрей Михайлович Недбайкин³

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

² Кубанский государственный медицинский университет. Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

³ Брянский областной кардиологический диспансер. Россия, 241050, Брянск, ул. Октябрьская, 44

Цель. Изучить осведомленность и мнение пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) о профилактике инсульта.

Материал и методы. Данное исследование, основанное на анкетировании 544 пациентов из трех регионов России, является третьей частью регистра ПРИМА-ТЕРРА. Анкетирование осуществлялось в период с 01.12.2012 г. по 01.07.2013 г. независимыми сотрудниками по специальному опроснику из 9 вопросов. Соотношение мужчин и женщин составило 42% против 58%, средний возраст 65,6±8,2 лет. Длительность анамнеза ФП составила 7,6±2,0 г. Средний балл CHA₂DS₂-VASc – 3,4±1,4.

Результаты. Менее 70% пациентов информированы о возможных осложнениях ФП, из них менее трети – о риске инсульта. Только 62% больных считают, что принимают препараты для профилактики инсульта, из них только 31% – варфарин, 15% – новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Большинство больных получают антиагреганты и их комбинации – медикаментозные средства, не рекомендованные для этой цели современными руководствами отечественных и европейских профессиональных кардиологических сообществ. Информированы о НОАК менее 60% опрошенных, при этом клинически значимая информация о преимуществах этой группы препаратов предоставлена врачами только 18% больных. Основная причина, ограничивающая широкое применение НОАК – дороговизна этих препаратов.

Заключение. Информированность пациентов о тромбоземболических осложнениях ФП крайне недостаточная. Для профилактики инсульта большинство больных принимают антиагреганты и их комбинации, менее половины – антикоагулянты. Основная причина отказа от приема НОАК – высокая стоимость этой группы препаратов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика инсульта, опрос пациентов.

Для цитирования: Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. Что знают пациенты с фибрилляцией предсердий о профилактике инсульта и системных эмболий? Данные регистра ПРИМА-ТЕРРА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):229-234. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-229-234

What do Patients with Atrial Fibrillation Know about Stroke and Systemic Embolism Prevention? Data of the PRIMA-TERRA Registry

Ruslan M. Linchak^{1*}, Olga G. Kompaniyets², Andrei M. Nedbaykin³

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

² Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

³ Bryansk Cardiology Dispensary. Oktyabrskaya ul. 44, Bryansk, 241050 Russia

Aim. To study the awareness and opinion of patients with atrial fibrillation (AF) about the stroke prevention.

Material and methods. This study based on the questionnaire survey of 544 patients from three regions of Russia is the third part of the PRIMA-TERRA register. The survey was carried out in the period from 01.12.2012 to 01.07.2013 by independent employees on a special questionnaire of 9 questions. The ratio of men and women was 42% vs 58%, respectively; the average age was 65.6±8.2 years. The AF duration was 7.6±2.0 years. The average score of CHA₂DS₂-VASc was 3.4±1.4.

Results. Less than 70% of patients were informed of possible AF complications, of which less than a third – about the risk of stroke. Only 62% of patients believed that they take drugs for the stroke prevention, of which only 31% took warfarin, 15% - new oral anticoagulants (NOAC). The majority of patients received antiplatelet agents and their combinations – medications not recommended for this purpose by modern National and European cardiology guidelines. Less than 60% of the respondents were informed about the NOACs, while clinically significant information about the benefits of this group of drugs was provided by doctors only to 18% of patients. The main reason limiting the widespread use of NOACs is the high cost of these drugs.

Conclusion. Awareness of patients about AF thromboembolic complications is extremely inadequate. For the prevention of stroke, most patients take antiplatelet agents and their combinations, less than a half – anticoagulants. The main reason for refusing to receive the NOACs is the high cost of this group of drugs.

Key words: atrial fibrillation, stroke prevention, patient interview.

For citation: Linchak R.M., Kompaniyets O.G., Nedbaykin A.M. What do Patients with Atrial Fibrillation Know about Stroke and Systemic Embolism Prevention? Data of the PRIMA-TERRA Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):229-234. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-229-234

Received / Поступила: 26.09.2017

Accepted / Принята в печать: 13.10.2017

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

На сегодняшний день оральные антикоагулянты (ОАК) признаны единственным классом антитромботических препаратов (АТП), показанных для профилактики инсультов и системных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в случае, если для других классов АТП нет специальных показаний [1]. В ряде исследований продемонстрировано, что недостаточный уровень знаний и низкая приверженность к терапии со стороны пациентов являются основными причинами развития осложнений ФП [2-4].

Несмотря на наличие в некоторых европейских странах образовательных программ для пациентов с ФП, посвященных самоконтролю терапии ОАК, своевременной верификации и купирования осложнений, эффективность этих проектов нельзя признать оптимальной, а наилучшая стратегия обучения в подобных случаях до сих пор не определена [4]. О существовании подобных системных образовательных программ в России неизвестно, а работа по повышению осведомленности больных с ФП в созданных инициативных кабинетах антикоагулянтной терапии при крупных стационарных кардиологических центрах и диспансерах, скорее, является единичным примером, и не может быть автоматически интерполирована на все амбулаторное звено оказания медицинской помощи.

Очевидно, что одним из ключевых факторов для повышения информированности пациентов и их приверженности к терапии ОАК является достаточный уровень знаний самих врачей, и способность последних доступно разъяснить эту информацию больным с ФП. Ранее в ряде эпидемиологических исследований была продемонстрирована недостаточная осведомленность отечественных врачей амбулаторного звена об алгоритмах стратификации тромбоэмболических осложнений и кровотечений при ФП, а также основах антитромботической терапии [5-7].

Эпидемиологическое исследование ПРИМА-ТЕРРА (Профилактика Инсульта и эмболий у больных с Мерцательной Аритмией в амбулаторной практике) было спланировано из трех частей, первые две из которых посвящены изучению осведомленности врачей об антитромботической терапии (АТТ) при ФП [5] и анализу практики назначения АТП по данным амбулаторных карт [8].

Ответу на вопрос о реальной информированности пациентов амбулаторного звена с ФП о потенциальных осложнениях аритмии и базовых аспектах антитромботической терапии посвящена третья часть регистра ПРИМА-ТЕРРА.

Целью нашего исследования стало изучение осведомленности и мнения пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, о профилактике тромбоэмболических осложнений, и, в первую очередь, кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы

Проведено анонимное анкетирование 544 пациентов трех регионов РФ: г. Москва (54% участников опроса), г. Краснодар (25% участников опроса) и г. Брянск (21% участников опроса), что составило 96% от объема выборки амбулаторных карт, подвергшихся анализу на 2-м этапе исследования [8]. Расчет выборки, разработка анкеты проведены независимой исследовательской компанией Validata.

Анкетирование по специально разработанному унифицированному опроснику из 9 вопросов осуществлялось в период с 01.12.2012 г. по 01.07.2013 г. независимыми сотрудниками, имеющими среднее медицинское образование, не имевшими ранее контакта с пациентом.

Соотношение опрошенных по гендерному признаку составило 58% женщин и 42% мужчин (средний возраст пациентов $65,6 \pm 8,2$ лет; длительность анамнеза аритмии $7,6 \pm 2,0$ года; средний балл CHA₂DS₂-VASc – $3,4 \pm 1,4$).

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной статистики с представлением абсолютных (n) и относительных (%) переменных.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования и их обсуждение нам представляется наиболее рациональным продемонстрировать в виде предлагаемых вопросов и полученных ответов на них с собственными комментариями.

Вопрос 1. «Говорил ли Вам врач о возможных осложнениях, связанных с мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий)?»

69% (n=375) респондентов указали, что информированы врачом о повышении риска инсульта и смерти при наличии ФП. 20% (n=109) опрошенных заявили, что лечащий врач не говорил об этом, еще 11% (n=60) затруднились с ответом.

Таким образом, лишь менее 70% пациентов, имевших абсолютные показания для назначения АТП и не имевших противопоказаний, твердо знали о возможных последствиях ФП, а, как минимум, каждый третий пациент с ФП при контакте с врачом изначально не получает достаточной информации о возможных осложнениях аритмии. Т.е., такой пациент не может принять решение об их адекватной профилактике, что не может быть признано удовлетворительным результатом

Вопрос 2. «Что именно говорил Вам врач об осложнениях аритмии?»

Этот вопрос был адресован только тем 375 пациентам, которые ответили положительно на первый вопрос (табл. 1).

Почти каждый третий респондент (32%) указал, что знает о риске инсульта при ФП. Еще 21% опрошен-

Table 1. Possible answers to the question on knowledge of specific arrhythmia complications (n=375)

Таблица 1. Варианты ответов на вопрос о знании конкретных осложнений аритмии (n=375)

Варианты ответов	n (%)
Аритмия повышает риск смерти	11 (3)
Аритмия повышает риск инсульта	120 (32)
Аритмия повышает риск инфаркта миокарда	50 (13)
Аритмия повышает риск сердечной недостаточности	78 (21)
Аритмия повышает риск тромбозов	45 (12)
Другое	71 (19)

Table 2: Possible answers to the question about the causes of failure of the drug for stroke prevention (n=102)

Таблица 2. Варианты ответов на вопрос о причинах отказа от приема препаратов для профилактики инсульта (n=102)

Варианты ответов	n (%)
Не назначил врач	39 (38)
Боязнь кровотечений и других побочных эффектов	17 (17)
Необходимость, по мнению пациента, сделать перерыв в терапии	13 (13)
Затрудняюсь ответить	21 (20)
Другое	12 (12)

ных отметили, что ФП увеличивает риск сердечной недостаточности, 13% – инфаркта миокарда, 12% – риск тромбозов.

Потенциально каждый из ответов, представленных выше, является верным, но в рамках данного исследования нас в большей степени интересовала информированность пациентов об угрозе тромбоэмболических осложнений. Оказалось, что суммарная доля лиц, знающая о повышении риска инсульта и тромбозов при ФП, составила 44% из ответивших утвердительно на первый вопрос. На недостаточный уровень знаний об осложнениях ФП и важности образовательных проблем указывают и другие авторы [9, 10].

Вопрос 3. Принимаете ли Вы препараты для профилактики инсульта?

Только 62% (n=337) опрошенных ответили утвердительно на вопрос о приеме препаратов с целью предупреждения инсульта, каждый пятый (n=109) ответил отрицательно, и еще 18% (n=98) респондентов затруднились с ответом.

По данным крупных отечественных и зарубежных регистров не получают АТП от 6 до 30% пациентов с ФП, имеющих показания для назначения данных препаратов [10–14]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в нашем исследовании.

Интересно, что за последние 5 лет, несмотря на значительную актуализацию вопроса применения пе-

роральных антикоагулянтов при ФП и широкое внедрение в клиническую практику препаратов «новых» пероральных антикоагулянтов (НОАК; прямых ингибиторов факторов свертывания), доля лиц, не принимающих АТП, практически не изменилась. Так, по данным глобального проспективного регистра больных с недавно диагностированной ФП GARFIELD AF, включившего более 57000 пациентов из 35 стран мира, на момент включения в исследование в 2010 г. 12% таких лиц не получали АТП [15]. В 2015 г., когда была набрана 5-я независимая когорта обследуемых, доля таких пациентов составила 13%.

Вопрос 4. Почему Вы не принимаете препараты для профилактики инсульта?

Отдельно проведен опрос, направленный на установление причин отказа от приема препаратов для профилактики инсульта. Из 109 ответивших отрицательно на третий вопрос, 7 человек не заполнили данную графу. Следовательно, анализу подверглись данные 102 опрошенных (табл. 2).

Почти 40% респондентов отметили, что данные препараты им не были назначены врачом. 17% опрошенных указали в качестве причины боязнь кровотечений и других побочных эффектов, 13% посчитали необходимым сделать перерыв в терапии. Каждый пятый опрошенный затруднился с ответом на этот вопрос, 12% указали другие причины.

Таким образом, основной причиной того, что пациенты не получили АТП, стало не назначение препарата врачом. Ранее мы уже указывали на низкий уровень осведомленности отечественных кардиологов и терапевтов амбулаторного звена об алгоритмах и особенностях АТП при ФП, выявленный нами в ходе их анонимного опроса [5]. Однако недостаток информации о НОАК как причина не назначения этих препаратов пациентам с ФП была установлена только у 14% опрошенных, тогда как наиболее распространенным ответом среди врачей (59%) стала высокая стоимость данных препаратов.

Вопрос 5. Какие именно препараты Вы принимаете для профилактики инсульта?

Безусловно, одним из самых интересных стал вопрос о конкретных препаратах для профилактики инсульта (табл. 3). Он был адресован той части опрошенных лиц, которые ответили положительно на вопрос 3.

Наибольшее количество респондентов – почти половина (46%) – указало, что принимают аспирин. Чуть меньше трети из этой когорты отметили варфарин в качестве средства для профилактики инсульта (31%), каждый десятый опрошенный – дабигатран. Доля других НОАК – ривароксабана и апиксабана – была меньшей (4% и 1%, соответственно). Небольшая часть респондентов указала такие препараты, как

Table 3. Possible answers to the question of taking antithrombotic drugs in atrial fibrillation (n=337)

Таблица 3. Варианты ответов на вопрос о приеме антитромботических препаратов при ФП (n=337)

Варианты ответов	n (%)
АСК	155 (46)
Клопидогрел	3 (1)
АСК+Клопидогрел	6 (2)
Пентоксифиллин	17 (5)
Варфарин	105 (31)
Дабигатран	34 (10)
Ривароксабан	13 (4)
Апиксабан	4 (1)
АСК – ацетилсалициловая кислота	

пентоксифиллин (5%), комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела (2%), и монотерапию клопидогрелом (1%).

Таким образом, по результатам опроса препараты АСК оказались наиболее часто принимаемыми для профилактики инсульта. Доля лиц, принимающих пероральные антикоагулянты, включая НОАК, была практически такой же. Надо сказать, что на момент проведения данного исследования антиагреганты и их комбинации могли быть рекомендованы в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам для профилактики инсульта больным с ФП при высоком риске его развития. С 2016 г. обновленная версия Европейских рекомендаций по ФП [16] не предусматривает возможности назначения антиагрегантов с этой целью. Ряд отечественных регистров, основанных на анализе амбулаторных карт, также свидетельствуют о неприемлемо высокой частоте (около 50-60%) назначения антиагрегантов пациентам с ФП [6-8,11].

Совершенно другие данные демонстрирует исследование, проведенное в восьми странах Западной Европы, основанное на анонимном анкетировании пациентов с ФП [10]. Из 1147 опрошенных больных 77% указали, что принимают пероральные антикоагулянты, и 15,2% – антиагреганты. Из тех, кто принимал пероральные антикоагулянты, 67% получали антагонисты витамина К, 33% – НОАК. Основными причинами таких различий, на наш взгляд, является то, что исследование W. Амагаи с соавт. (2015) было выполнено почти на 2 года позже нашего, когда присутствие НОАК на рынке существенно расширилось, а также существующими различиями в системе обеспечения больных медикаментозными препаратами.

О том, что доля НОАК существенно увеличилась за последние 5 лет, также свидетельствует глобальный регистр GARFIELD AF [15]. В частности, в период с 2010 по 2015 гг. процент лиц с ФП, принимающих НОАК

увеличился с 4% до 39%. При этом сходная динамика в увеличении доли НОАК среди АТП с 12% в 2012 г. до 34% в 2015 г. зафиксирована и в российских центрах-участниках данного проекта [17]. При сопоставительном анализе этих данных обращает на себя внимание, что эти значения в разы превышают аналогичные показатели, полученные другими отечественными исследователями [7,8,18,19]. Основной причиной таких различий, по-видимому, являются различия в контингенте больных, включенных в эти исследования, а также различия в уровне подготовки врачей медицинских учреждений. Очевидно, что в международные регистры, такие как GARFIELD AF, включаются пациенты ведущих кардиологических центров страны, в том числе стационарных, где реализация алгоритмов профилактики инсульта осуществляется на принципиально более высоком уровне, чем в региональных амбулаторных учреждениях.

Вопрос 6. Говорил ли Вам врач о том, что в последние годы появились такие препараты, как дабигатран, ривароксабан, апиксабан, которые снижают риск инсульта?

Результаты изучения информированности пациентов с ФП о НОАК показали, что 58% (n=315) опрошенных знали о наличии на фармацевтическом рынке НОАК (58%). 35% (n=191) респондентов ответили отрицательно на данный вопрос, и 7% (n=38) затруднились с ответом на данный вопрос.

По сравнению с нашими данными Европейское многоцентровое исследование продемонстрировало существенно меньшую (менее 10%) долю лиц, которые не принимали НОАК из-за отсутствия информации от врачей [20]. Основными причинами, по которым врачи не рекомендовали НОАК, стали переоценка побочных эффектов, в частности – кровотечения, а также недостаточный уровень знаний о преимуществах НОАК перед варфарином. В ранее проведенном нами исследовании [5], посвященном оценке информированности отечественных кардиологов и терапевтов амбулаторного звена, было продемонстрировано, что в подавляющем большинстве случаев НОАК не назначались врачами из-за высокой стоимости препаратов, а также из-за недостаточного уровня знаний о них.

Вопрос 7. Что именно говорил Вам врач об этих препаратах?

Интересным представляется вопрос, детализировавший информацию о НОАК для ответивших утвердительно на предыдущий вопрос 315 респондентов. Ответы на него представлены в табл. 4. Наибольшее количество опрошенных уточнили, что НОАК снижают риск инсульта и/или смерти. Почти каждый пятый указал НОАК как препараты «нового поколения», примерно такое же количество опрошенных отметили, что

Table 4. Possible answers to the question of detail knowledge of the new oral anticoagulants (n=315)

Таблица 4. Варианты ответов на вопрос о детализации знаний о НОАК (n=315)

Варианты ответов	n (%)
Препараты нового поколения	66 (21)
Снижают риск инсульта и/или смерти	82 (26)
Эффективнее варфарина	57 (18)
Удобнее, чем у варфарина, режим приема	13 (4)
Не нужен контроль МНО	53 (17)
Дорого стоят	19 (6)
Затрудняюсь ответить	25 (8)
МНО – международное нормализованное отношение	

Table 5. Reasons for refusing to take new oral anticoagulants (n=180)

Таблица 5. Причины отказа от приема НОАК (n=180)

Варианты ответов	n (%)
Дорого стоят	86 (48)
Не эффективнее варфарина	2 (1)
Возможные противопоказания	1 (1)
Не принимает лекарства	3 (2)
Затрудняюсь ответить	15 (8)
Не указали причину	76 (42)

НОАК являются более эффективными средствами профилактики инсульта, чем варфарин, и немного меньше опрошенных были информированы, что при приеме НОАК не требуется контроль МНО. Доля других вариантов ответов была существенно ниже.

В целом можно отметить невысокий процент той важной информации о НОАК, полученной от врачей, которая позволила бы пациенту остановить свой выбор именно на этой группе препаратов. В частности, на более высокую эффективность (по влиянию на частоту инсультов и системных эмболий) некоторых НОАК по сравнению с варфарином указало менее 20% опрошенных. При этом ни один из респондентов не отметил ключевое преимущество НОАК – лучшая безопасность (по частоте крупных кровотечений) по сравнению с варфарином, которая была установлена, как минимум для апиксабана (исследование ARISTOTLE [21]) и дабигатрана в дозировке 110 мг 2 р/д (исследование RE-LY [22]).

Вопрос 8. Стали ли Вы после этого принимать какое-либо из этих лекарств?

Тем же 315 респондентам, которые указали, что информированы о НОАК, был задан еще один дополнительный вопрос, касающийся того, стали ли они принимать эти препараты после получения этих знаний. 17 человек не заполнили эту графу, следовательно, для анализа осталось 298 анкет. Большая часть опрошенных ответили отрицательно на этот вопрос (60%; n=180), 17% (n=51) – утвердительно, и еще 23% (n=67) затруднились с ответом.

Таким образом, только один из шести опрошенных заявил, что начал принимать НОАК после получения информации об этих препаратах, но подавляющее большинство не стали этого делать. Именно поэтому чрезвычайно интересным стал следующий вопрос о причинах такого решения.

Вопрос 9. Если Вы не стали принимать какой-либо из этих препаратов, укажите, пожалуйста, причину.

Последний вопрос был задан 180 пациентам с ФП, не ставших принимать НОАК после получения информации об этих препаратах, и касался детализации причин этого решения (табл. 5). Наибольшее количество респондентов указало дороговизну данных препаратов как причину, ограничивающую возможность их приема. Существенная часть опрошенных вообще не указало какой-либо причины. Доля других вариантов ответов была существенно меньшей.

Таким образом, ключевой причиной, ограничивающей прием НОАК в клинической практике, является их дороговизна. Обращает на себя внимание и то, что половина респондентов либо не указали причину отказа от приема этих препаратов, либо затруднились с ответом.

Закключение

Информированность пациентов, страдающих ФП, о тромбоэмболических осложнениях аритмии, в первую очередь – об инсульте, крайне недостаточная. С целью профилактики инсульта большинство больных принимают антиагреганты и их комбинации, менее половины – варфарин или НОАК. Основной причиной отказа от приема НОАК является высокая стоимость этой группы препаратов.

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. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609-78. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033
2. Saal K., Hoffmann B., Blauth E. et al. Analysis of the process of oral anti-coagulation therapy for the identification of safety problems in primary care. *Z Allg Med.* 2009;85:148-55.
3. Wyse D.G. Bleeding while starting anticoagulation for thromboembolism prophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2684-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704122.
4. Chenot J.F., Hua T.D., Abed M.A. et al. Safety relevant knowledge of orally anticoagulated patients without self-monitoring: a baseline survey in primary care. *BMC Family Practice.* 2014;15:104-12.
5. Linchak RM, Kompaniets OG, Nedbaykin AM et al. What do doctors think and know about antithrombotic therapy in atrial fibrillation? *Cardiologia.* 2014;10:32-8. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? *Кардиология.* 2014;10:32-8]. doi:10.18565/cardio.2014.10.32-38
6. Protasov K.V., Fedorishina O.V. Realities and prospects of stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the opinion of doctors. *Cardiologia.* 2013;10:30-6. (In Russ.) [Протасов К.В., Федоршина О.В. Реалии и перспективы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий: анализ мнения врачей. *Кардиология.* 2013;10:30-6].
7. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich S.Yu. et al. Outpatient and polyclinic register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (REQUAS): the main tasks, the experience of creation and the 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 сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(1):4-14]. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-53-62.
8. Linchak RM, Kompaniets OG, Nedbaykin AM, et al. What are the realities of prescribing and controlling antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice? *Cardiologia.* 2015;55(6):34-9. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология.* 2015;55(6):34-9]. DOI:10.18565/cardio.2015.6.34-39.
9. Madrid A.H., Potpara T.S., Dagres N. et al. Differences in attitude, education, and knowledge about oral anticoagulation therapy among patients with atrial fibrillation in Europe: result of a self-assessment patient survey conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2016;18(3):463-7. doi:10.1093/europace/euv448.
10. Amara W., Larsen T.B., Sciaraffa E. et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2016;18(1):151-5.
11. Gilyarov M. Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: old problems and new solutions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010; 6 (1): 85-89. (In Russ.) [Гильяров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2010;6(1):84-8]. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-1-84-88.
12. Lip G., Bassand J-P., Fitzmaurice D. et al. Inappropriate utilization of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: the global anticoagulant registry in the field (GARFIELD) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59 (13s1):E670.
13. Korneva E.V., Rachina S.A., Milyagin V.A. Prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation in the outpatient practice of Smolensk. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija.* 2005;4:121-2. (In Russ.) [Корнева Е.В., Рачина С.А., Милиагин В.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией в амбулаторной практике г. Смоленска. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2005;4:121-2].
14. Huisman M.V. Results of the 1st Phase of the International GLORIA-AF Registry Programm: Regional Treatment Differences Before the Era of Novel Anticoagulants. Oral Presentation on 7 May 2014 at the World Congress of Cardiology Scientific Sessions 2014, Melbourne, Australia.
15. Camm A.J., Accetta G., Ambrosio G. et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *GARFIELD-AF Investigators.* *Heart.* 2017;103(4):307-14. doi:10.1136/heartjnl-2016-309832.
16. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
17. Panchenko EP, Akseta G., Libis R.A. and others. Characteristics of risk factors and prescribed antithrombotic therapy in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation in the Russian Federation (according to the results of the international register GARFIELD-AF). *Cardiologia.* 2017;57(4):38-45. (In Russ.) [Панченко Е.П., Аксета Г., Либис Р.А. и др. Характеристика факторов риска и назначаемой антитромботической терапии у пациентов с впервые диагностированной неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF). *Кардиология.* 2017;57(4):38-45]. doi:10.18565/cardio.2017.4.38-44.
18. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. The experience of studying atrial fibrillation on the basis of the PROFILE register. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(2):35-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2014;13(2):35-9]. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
19. Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS Analysis of antithrombotic therapy in patients with a constant form of atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):174-7. (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(2):174-7]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-174-178.
20. Potpara TS, Pison L, Larsen TB et al. How are patients with atrial fibrillation approached and informed about their risk profile and available therapies in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015; 17: 468-472. doi:10.1093/europace/euv025.
21. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.093.
22. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1093/europace/eux022.

About the Authors:

Ruslan M. Linchak – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director, National Research Center for Preventive Medicine

Olga G. Kompaniyets – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostics, Kuban State Medical University

Andrei M. Nedbaykin – MD, PhD, Head Physician, Bryansk Cardiology Dispensary

Сведения об авторах

Линчак Руслан Михайлович – д.м.н., доцент, заместитель директора, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Компаниец Ольга Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики, Кубанский государственный медицинский университет

Недбайкин Андрей Михайлович – к.м.н., главный врач, Брянский областной кардиологический диспансер

Приверженность врачей рекомендациям по применению антиагрегантов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Никита Борисович Перепеч, Алексей Викторович Трегубов*

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Цель. Изучить представления врачей об основных аспектах применения антиагрегантов, и проверка знания базовых положений действующих рекомендаций, регламентирующих их применение.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные, полученные в ходе анонимного анкетирования случайной выборки врачей. Анкета содержала 11 вопросов, касающихся применения антиагрегантов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, с готовыми вариантами ответов. В исследование было включено 276 анкет, заполненных 185 терапевтами, 84 кардиологами и 7 врачами других терапевтических специальностей.

Результаты. Данные, полученные в ходе исследования, отражают склонность врачей использовать ацетилсалициловую кислоту в качестве средства первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, и у пациентов, не имеющих показаний к ее применению. Лишь 11,6% респондентов никогда не рекомендуют ацетилсалициловую кислоту для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. 22,8% врачей не считают обязательным прекращение приема ацетилсалициловой кислоты у пациентов, не имеющих показаний к такому лечению. Для терапевтов характерна крайне низкая степень приверженности рекомендациям, указывающим на необходимость взвешенного подхода к применению ацетилсалициловой кислоты. Кардиологи реже терапевтов рекомендуют применять ацетилсалициловую кислоту для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с невысоким кардиоваскулярным риском. Менее 30% терапевтов и кардиологов склонны назначать гастропротекторы пациентам с аспирином-индуцированной гастропатией. Лишь 19,6% респондентов верно указали дозу ингибитора P2Y₁₂ рецепторов, которая должна быть назначена пациенту с острым коронарным синдромом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в 1-е сут заболевания с учетом стратегии лечения. В случае отказа пациента с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболии от приема пероральных антикоагулянтов 88,4% врачей считают возможным применение антиагрегантов. 51,8% респондентов рекомендуют лечение таких больных комбинацией ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Кардиологи лучше терапевтов осведомлены о положениях рекомендаций, касающихся применения двойной антиагрегантной терапии и комбинации антиагрегантов с пероральными антикоагулянтами, однако в целом знания врачей о комбинированной антитромботической терапии являются недостаточными.

Заключение. Результаты анкетирования свидетельствуют о необходимости более активной работы по разъяснению положений действующих рекомендаций, касающихся применения антиагрегантов с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Ключевые слова: знания врачей, антиагреганты, сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Перепеч Н.Б., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению антиагрегантов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):235-243. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-235-243

Doctor's Adherence to Recommendations Governing the Antiplatelet Agents Use in the Cardiovascular Diseases Prevention and Treatment

Nikita B. Perepech, Aleksey V. Tregubov*

Saint Petersburg State University
Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

Aim. To study the doctors' opinions on the main aspects of antiplatelet agents use, and to test their knowledge of the basic provisions of the current recommendations on antiplatelet therapy.

Material and methods. As a material for the study the results of an anonymous questionnaire in randomly selected doctors were used. The questionnaire contained 11 questions concerning the use of antiplatelet agents for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. 276 questionnaires filled out by 185 therapists, 84 cardiologists and 7 physicians of other therapeutic specialties were analyzed.

Results. The results of the study reflect the doctor's tendency to use acetylsalicylic acid for the primary prevention of cardiovascular diseases, including the patients who do not have indications for its prescribing. 11.6% of respondents never recommend acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular diseases. 22.8% of doctors don't consider it necessary to stop acetylsalicylic acid in patients who do not have indications for such treatment. Therapists demonstrate very low adherence to recommendations which underline the need for a weighted approach to the acetylsalicylic acid prescription. Cardiologists less often than therapists recommend acetylsalicylic acid for the primary prevention of cardiovascular disease in patients with low cardiovascular risk. Less than 30% of therapists and cardiologists tend to prescribe gastroprotectors to patients with aspirin-induced gastropathy. Only 19.6% of the respondents correctly indicated the P2Y₁₂ receptor inhibitor dose to be used in combination with acetylsalicylic acid on the 1st day of acute coronary syndrome depending on planned treatment strategy. 88.4% of doctors consider the use of antiplatelet agents, if the patient with atrial fibrillation and a high risk of thromboembolism refused to take oral anticoagulants. 51.8% of respondents recommend a combination of acetylsalicylic acid and clopidogrel for such patients. Cardiologists are better informed about the recommendations regarding the use of dual antiplatelet therapy and a combination of antiplatelet agents with oral anticoagulants. However, in general, doctors' knowledge of combined antithrombotic therapy is inadequate.

Conclusion. The results of the study show that it is necessary to discuss current recommendations on the use of antiplatelet agents for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the context of continuous medical education more actively.

Keywords: knowledge of doctors, antiplatelet agents, cardiovascular diseases, primary prevention of cardiovascular diseases, secondary prevention of cardiovascular diseases.

For citation: Perepech N.B., Tregubov A.V. Doctor's Adherence to Recommendations Governing the Antiplatelet Agents Use in the Cardiovascular Diseases Prevention and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):235-243. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-235-243

*Corresponding Authors (Автор, ответственный за переписку): altregubov@mail.ru

Received / Поступила: 29.11.2017

Accepted / Принята в печать: 16.01.2018

Со второй половины XX века атеротромбоз устойчиво занимает первое место в структуре причин смертности населения индустриальных стран. Важнейшую роль в улучшении прогноза больных, страдающих заболеваниями, в основе которых лежит атеросклероз (в частности, ишемической болезнью сердца – ИБС), играют антиагреганты. Принципы применения препаратов этого класса в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) основаны на результатах крупных рандомизированных клинических исследований и изложены в соответствующих клинических рекомендациях. В реальной клинической практике эффективность и безопасность применения антиагрегантов в значительной мере зависит от знаний, привычек и опыта врача, степени его доверия клиническим рекомендациям и готовности им следовать.

Правила применения антиагрегантов в клинической практике

В зависимости от механизма действия антиагреганты принято разделять на четыре группы: вещества, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты; вещества, взаимодействующие с активированными рецепторами; антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa; вещества, действующие путем увеличения внутриклеточного содержания циклических нуклеотидов [1]. В клинической практике врачей терапевтических специальностей наиболее часто применяются препараты первой и второй групп – ацетилсалициловая кислота (АСК) и блокаторы рецепторов P2Y₁₂.

В современных рекомендациях стандартом пожизненной вторичной сердечно-сосудистой профилактики для пациентов с ИБС, цереброваскулярной болезнью и поражением периферических артерий признается однокомпонентная антиагрегантная терапия (ААТ) низкими дозами АСК. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут может служить альтернативой АСК у пациентов с непереносимостью последней или абсолютными противопоказаниями к ее применению, и предпочтителен при симптомном атеросклерозе артерий нижних конечностей [2-4].

Если эффективность АСК как средства вторичной профилактики сосудистых осложнений атеросклероза

не вызывает сомнений, то целесообразность его применения для первичной профилактики ССЗ остается предметом дискуссии. В Меморандуме рабочей группы по тромбозу Европейского общества кардиологов (2014) [5] предлагается применять АСК для первичной профилактики ССЗ при уровне риска больших сердечно-сосудистых событий [смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт], превышающем 2 на 100 человек/лет, что соответствует 10-летнему риску по шкале SCORE более 7-10%, при условии отсутствия очевидной причины, повышающей вероятность кровотечения (желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, язвенная болезнь, одновременное применение других медикаментов, повышающих риск кровотечений; класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Согласно рекомендациям по ААТ Американской коллегии торакальных врачей (2012) [6], назначение низких доз аспирина (75-100 мг/сут) может быть рассмотрено у пациентов старше 50 лет без симптомов ССЗ и повышенного риска кровотечений (класс рекомендаций IIb). Для пациентов с сахарным диабетом назначение антиагрегантов с целью первичной кардиоваскулярной профилактики считается оправданным при высоком сердечно-сосудистом риске и отсутствии повышенного риска кровотечений, при среднем риске рассценивается как возможное, а при низком риске не рекомендуется. В рекомендациях по профилактике ССЗ и колоректального рака (2016) [7] предлагается назначать малые дозы АСК пациентам 50-59 лет с 10-летним риском развития ССЗ $\geq 10\%$ и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет при отсутствии повышенного риска кровотечений (уровень доказанности B). Доказательства пользы АСК для здоровых лиц старше 70 и моложе 50 лет признаются недостаточными. Назначение АСК людям в возрасте 60-69 с 10-летним риском ССЗ $\geq 10\%$ подлежит обсуждению с учетом предпочтений пациента (уровень доказанности C). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ (2016) [3], применение антиагрегантов для первичной профилактики ССЗ у всех групп пациентов является противопоказанным по причине высокого риска больших кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказанности B).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (2015) [8] отмечается необходимость проведения двойной ААТ (ДААТ) комбинацией АСК и ингибитора рецепторов P2Y₁₂ при отсутствии высокого риска кровотечений в течение одного года после обострения ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). У больных с высоким риском кровотечения после имплантации стентов с лекарственным покрытием продолжительность терапии ингибитором рецепторов P2Y₁₂ может быть сокращена до 3-6 мес (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A). Перерыв в ДААТ считается оправданным только в случаях выполнения хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском кровотечения. Предпочтительным ингибитором рецепторов P2Y₁₂ является тикагрелор. Этот препарат (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 р/д) рекомендуется пациентам со средним и высоким риском ишемических событий независимо от стратегии лечения, в том числе и больным, получавшим ранее клопидогрел, после его отмены. Прасугрел (60 мг нагрузочная доза, затем 10 мг/д) рекомендуется пациентам, направляемым на чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Клопидогрел (нагрузочная доза 600 мг для пациентов, направляемых на ЧКВ, и 300 мг для пациентов с консервативной стратегией лечения, затем 75 мг/д) рекомендуется применять в тех случаях, когда тикагрелор и прасугрел недоступны, и у больных, которые нуждаются в лечении пероральными антикоагулянтами (ПОАК). Ингибиторы протонной помпы (предпочтительно не омепразол) рекомендуется комбинировать с ДААТ у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения (язва желудка или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, терапия антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами или кортикостероидами, возраст более 65 лет, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицированность *Helicobacter pylori*, злоупотребление алкоголем).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST (2012) [9], ДААТ комбинацией АСК и ингибитора рецепторов P2Y₁₂ показана всем больным вне зависимости от начальной стратегии лечения. У пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна комбинация АСК с прасугрелом или тикагрелором. Клопидогрел рекомендуется в случаях, если эти препараты недоступны, или имеются противопоказания к их применению. Рекомендуемая продолжительность ДААТ – до 12 мес (класс рекомендаций I, уровень доказанности C), минимальная продолжительность – 1 мес у пациентов, которым установлен голометаллический стент (класс рекомен-

даций I, уровень доказанности A), и 6 мес у пациентов, которым установлен стент с лекарственным покрытием (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST (2017) [10] подтверждена необходимость ДААТ длительностью 12 мес при отсутствии противопоказаний для пациентов, в лечении которых применялась как инвазивная, так и неинвазивная стратегия (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Если реперфузия миокарда достигалась при помощи ЧКВ, предпочтительна комбинация АСК с прасугрелом или тикагрелором. В случаях применения тромболитической терапии (ТЛТ) без ЧКВ рекомендуется ДААТ комбинацией АСК и клопидогрела. При высоком риске кровотечений должна быть рассмотрена отмена одного из антиагрегантов через 6 мес лечения (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

У некоторых больных продолжительность ДААТ после обострения ИБС может превышать 12 мес. В случаях развития ОКС без подъема сегмента ST применение ингибитора рецепторов P2Y₁₂ в дополнение к АСК продолжительностью более 1 года может быть рассмотрено после тщательной оценки индивидуального риска ишемических и геморрагических событий (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A) [8]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST (2017) отмечается, что у пациентов с высоким ишемическим риском при хорошей переносимости ДААТ лечение комбинацией АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/д может быть продолжено на срок свыше 12 мес – до 3-х лет от момента развития ИМ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B) [10].

Существуют клинические ситуации, требующие назначения ДААТ больным с показаниями для постоянного приема ПОАК: фибрилляция предсердий (ФП), протезы клапанов сердца, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии. При развитии ОКС или выполнении ЧКВ у пациентов высокого ишемического риска следует рассмотреть назначение тройной антитромботической терапии (ТАТТ) в течение определенного времени. При низком риске кровотечений ТАТТ может продолжаться до 6 мес, при высоком риске кровотечений ее длительность сокращается до 1 мес (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [10]. Тикагрелор и прасугрел для применения в составе ТАТТ (в комбинации с АСК и ПОАК) не рекомендованы. После завершения ТАТТ лечение продолжается комбинацией одного антиагреганта (АСК или клопидогрела) и ПОАК до 12 мес, а в дальнейшем проводится лечение

только ПОАК [10, 11]. У пациентов с ФП и очень высоким риском кровотечения, превышающим риск ишемических осложнений, после выполнения ЧКВ возможен отказ от ТАТТ и проведение антитромботической терапии комбинацией клопидогрела и ПОАК в течение 1 года, а затем – продолжение приема только ПОАК [11, 12].

В современных рекомендациях по медицинской помощи больным с ОКС отмечается, что у избранных пациентов с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений, без инсульта и транзиторной ишемической атаки в анамнезе, принимающих АСК и клопидогрел, в том числе и у больных, в лечении которых применялось ЧКВ, после завершения парентерального введения антикоагулянтов может быть рассмотрено назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/д (класс IIb, уровень доказанности B) [8-10].

Цель работы: изучение представления врачей об основных аспектах применения антиагрегантов и проверка знания базовых положений действующих рекомендаций, регламентирующих их применение.

Материал и методы

Анонимное анкетирование осуществлялось среди слушателей циклов повышения квалификации врачей, проводившихся на базе НКиОЦ «Кардиология» в 2016/2017 учебном году. Заполнение анкеты проходило до начала обучения по тематике опроса.

Анкета состояла из двух частей. Первая часть включала в себя вопросы, позволяющие определить специальность, стаж работы, пол, возраст и факторы сердечно-сосудистого риска респондента (курение на момент исследования, уровень общего холестерина, уровень систолического АД), а также степень сердечно-сосудистого риска, наличие и характер клинических проявлений атеросклероза. Вторая часть анкеты содержала 11 вопросов, касающихся применения антиагрегантов с целью первичной профилактики ССЗ (вопрос №1), тактике врача в случае приема АСК пациентом без показаний к данной терапии (вопрос №2), и при появлении признаков побочных эффектов лечения (вопрос №3). Вопросы №№4, 6, 7, 8, 9, 10 были направлены на выяснение представлений респондентов об использовании антиагрегантов у пациентов при ОКС; вопросы №№5, 8, 9, 10 – при ФП. Вопрос №11 позволял уточнить, принимает ли респондент АСК в настоящее время. Вопросы анкеты не группировались по тематической направленности с целью получения максимально правдивых ответов. Для каждого из вопросов были предложены возможные варианты ответов. Анкета представлена в приложении.

В анкетировании приняли участие 307 врачей (кардиологи, терапевты, врачи общей практики и

представители других терапевтических специальностей). 31 анкета не была принята к обработке из-за отсутствия ответов на некоторые вопросы. Таким образом, в анализ были включены 276 анкет. Среди опрошенных преобладали женщины – 237 (85,7%). Возраст респондентов составил $48,4 \pm 11,7$ года, стаж работы по специальности – $20,2 \pm 11,1$ года. Включенные в исследование анкеты были заполнены 185 терапевтами, включая врачей общей практики (67%), 84 кардиологами (30,4%) и 7 (2,6%) врачами других терапевтических специальностей.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excell 2010. Для определения соотношения правильных и неправильных ответов в группе использовался частотный анализ. Для оценки статистической значимости различий между ответами, данными респондентами исследуемых групп, использовались χ^2 -критерий и точный критерий Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании ответов на вопросы первой части анкеты была выделена группа респондентов, «имеющих показания к терапии АСК». К данной группе при планировании исследования предполагалось отнести респондентов, ответивших положительно на вопрос о наличии у них клинических проявлений атеросклероза, а также тех респондентов, у которых риск смерти от ССЗ, оцененный по шкале SCORE, составил более 10%.

На вопрос о наличии клинических проявлений атеросклероза положительно ответили 92 респондента (33,3%). При анализе указанных респондентами признаков обратило на себя внимание значительное количество таких ответов как «головокружение», «одышка при физической нагрузке», «ухудшение памяти». Поскольку эти явления не могут быть отнесены к показаниям для проведения терапии АСК, было принято решение включить в группу «имеющих показания к терапии АСК» лишь тех респондентов, которые указывали в качестве клинических проявлений атеросклероза ИБС, цереброваскулярную болезнь и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Этим критериям соответствовали 17 респондентов, в том числе 5 кардиологов и 12 терапевтов.

Ответы, полученные на вопросы второй части анкеты, представлены в табл. 1.

Согласно ответам на вопрос №1 лишь 32 врача (11,6%) никогда не рекомендуют АСК для первичной профилактики ССЗ. Терапевты склонны рекомендовать АСК более широко: всем пациентам – 17,2% респондентов (среди кардиологов – 8,3%; $p < 0,05$) и

Table 1. Respondents' answers to the questions of the questionnaire

Таблица 1. Ответы респондентов на вопросы анкеты

№ вопроса	Группа	Выбранный вариант ответа						p*
		a n (%)	b n (%)	c n (%)	d n (%)	e n (%)	f n (%)	
1	Все опрошенные	41 (14,8%)	102 (37%)	101 (36,6%)	32 (11,6%)	-	-	p<0,05
	Терапевты	32 (17,2%)	74 (40%)	58 (31,4%)	21 (11,4%)	-	-	
	Кардиологи	7 (8,3%)	26 (31%)	40 (47,6%)	11 (13,1%)	-	-	
2	Все опрошенные	213 (77,2%)	42 (15,2%)	21 (7,6%)	-	-	-	p>0,05
	Терапевты	140 (75,7%)	32 (17,3%)	13 (7%)	-	-	-	
	Кардиологи	68 (81%)	8 (9,5%)	8 (9,5%)	-	-	-	
3	Все опрошенные	79 (28,7%)	96 (34,8%)	89 (32,2%)	12 (4,3%)	-	-	p<0,01
	Терапевты	53 (28,6%)	71 (38,4%)	49 (26,5%)	12 (6,5%)	-	-	
	Кардиологи	25 (29,8%)	20 (23,8%)	39 (46,4%)	0 (0%)	-	-	
4	Все опрошенные	126 (45,6%)	80 (29%)	54 (19,6%)	16 (5,8%)	-	-	p>0,05
	Терапевты	86 (46,4%)	51 (27,6%)	34 (18,4%)	14 (7,6%)	-	-	
	Кардиологи	35 (41,7%)	29 (34,5%)	18 (21,4%)	2 (2,4%)	-	-	
5	Все опрошенные	30 (10,9%)	20 (7,2%)	32 (11,6%)	24 (8,7%)	143 (51,8%)	27 (9,8%)	p<0,05
	Терапевты	23 (12,5%)	16 (8,6%)	22 (11,9%)	20 (10,8%)	89 (48,1%)	15 (8,1%)	
	Кардиологи	6 (7,1%)	2 (2,4%)	9 (10,7%)	4 (4,8%)	51 (60,7%)	12 (14,3%)	
6	Все опрошенные	196 (71%)	9 (3,3%)	71 (25,7%)	-	-	-	p<0,05
	Терапевты	137 (74,1%)	8 (4,3%)	40 (21,6%)	-	-	-	
	Кардиологи	54 (64,3%)	1 (1,2%)	29 (34,5%)	-	-	-	
7	Все опрошенные	19 (6,9%)	51 (18,5%)	179 (64,9%)	4 (1,4%)	23 (8,3%)	-	p<0,05
	Терапевты	10 (5,4%)	40 (21,6%)	113 (61,1%)	4 (2,2%)	18 (9,7%)	-	
	Кардиологи	8 (9,5%)	11 (13,1%)	63 (75%)	0 (0%)	2 (2,4%)	-	
8	Все опрошенные	147 (53,2%)	2 (0,7%)	49 (17,8%)	78 (28,3%)	-	-	p<0,01
	Терапевты	87 (47%)	2 (1,1%)	34 (18,4%)	62 (33,5%)	-	-	
	Кардиологи	57 (67,8%)	0 (0%)	13 (15,5%)	14 (16,7%)	-	-	
9	Все опрошенные	97 (35,1%)	78 (28,3%)	50 (18,1%)	51 (18,5%)	-	-	p<0,01
	Терапевты	56 (30,2%)	49 (26,5%)	36 (19,5%)	44 (23,8%)	-	-	
	Кардиологи	39 (46,4%)	26 (31%)	13 (15,5%)	6 (7,1%)	-	-	
10	Все опрошенные	92 (33,3%)	117 (42,4%)	67 (24,3%)	-	-	-	p<0,05
	Терапевты	57 (30,8%)	76 (41,1%)	52 (28,1%)	-	-	-	
	Кардиологи	34 (40,5%)	39 (46,4%)	11 (13,1%)	-	-	-	
11	Все опрошенные	35 (12,7%)	241 (87,3%)	-	-	-	-	

*статистическая значимость различия ответов между группами терапевтов и кардиологов

при риске смерти от ССЗ в течение 10 лет не менее 5% по шкале SCORE – 40% респондентов (среди кардиологов – 31%; $p<0,05$). Кардиологи чаще терапевтов рекомендуют АСК при риске смерти от ССЗ в течение 10 лет более 10% по шкале SCORE (47,6% против 31,4%; $p<0,05$).

Отвечая на вопрос №2, 77,2% респондентов сообщили, что непременно рекомендуют пациенту, получающему АСК без показаний, прекратить прием этого препарата. Статистически значимой разницы в распределении ответов, полученных на этот вопрос от

терапевтов и кардиологов, не отмечалось. Таким образом, 22,8% врачей, участвовавших в опросе, не прекращают терапию АСК у пациентов с отсутствием показаний к применению антиагрегантов. Между тем, согласно данным Antithrombotic Trialists' Collaboration [13], риск крупных экстракраниальных кровотечений увеличивается на 0,03% в год на фоне терапии АСК в сравнении с плацебо.

Ответы на вопрос №3 показывают, что врачи склонны в большинстве случаев сохранять терапию антиагрегантами при развитии у пациента эрозивно-

Вопросы анкеты

Ваш пол

Каков Ваш возраст (полных лет)?

Курите ли Вы?

По какой специальности Вы работаете?

Каков Ваш стаж работы по специальности (лет)?

Каков Ваш уровень общего холестерина?

Каков Ваш «привычный» уровень систолического артериального давления?

По Вашему мнению, имеются ли у Вас клинические проявления атеросклероза?

Если «да», то какие?

1. Рекомендуете ли Вы прием препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики ССЗ?

- a) да, всем пациентам
- b) да, но только при риске смерти от ССЗ в течение 10 лет (по шкале SCORE) не менее 5%
- c) да, но только при риске смерти от ССЗ в течение 10 лет (по шкале SCORE) не менее 10%
- d) нет, никогда

2. Рекомендуете ли Вы пациенту прекратить прием АСК, если он принимает препарат без должных показаний?

- a) да, безусловно
- b) да, но только при появлении побочных эффектов
- c) нет

3. В случае появления признаков гастропатии у пациента, по показаниям принимающего АСК, Вы рекомендуете:

- a) продолжать прием АСК и начать терапию гастропротекторами
- b) сменить препарат АСК на более безопасный (содержащий магний, имеющий кишечнорастворимую оболочку)
- c) заменить препарат АСК на ингибитор рецепторов P2Y₁₂
- d) прекратить прием АСК

4. Какое из перечисленных утверждений Вы считаете справедливым в отношении нагрузочной дозы ингибитора рецепторов P2Y₁₂, которая должна быть назначена пациенту с острым коронарным синдромом в комбинации с аспиринотерапией в 1-е сутки заболевания:

- a) всем больным вне зависимости от стратегии лечения, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 300 мг, либо тикагрелор в дозе 90 мг, либо прасугрел в дозе 40 мг
- b) всем больным вне зависимости от стратегии лечения, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 80 мг
- c) только больным, у которых планируется ЧКВ, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 80 мг
- d) только больным, у которых не планируется ЧКВ, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 80 мг

5. В случае отказа пациента от приема пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий и количестве баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 и более Вы рекомендуете:

- a) АСК
- b) тикагрелор
- c) клопидогрел
- d) a+b,
- e) a+c
- f) другое (вписать)

6. Какой антиагрегант Вы рекомендуете к применению в сочетании с аспиринотерапией для больных инфарктом миокарда, у которых была выполнена тромболитическая терапия?

- a) клопидогрел
- b) прасугрел
- c) тикагрелор

7. При отсутствии признаков высокого риска развития кровотечения как долго Вы рекомендуете продолжать двойную антиагрегантную терапию пациенту после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST при консервативной тактике лечения?

- a) 3 мес
- b) 6 мес
- c) 12 мес
- d) 18 мес
- e) неопределенно долго

8. Какой антиагрегант Вы рекомендуете к применению в сочетании с аспиринотерапией и пероральным антикоагулянтом для больных инфарктом миокарда в сочетании с фибрилляцией предсердий:

- a) клопидогрел
- b) прасугрел
- c) тикагрелор
- d) любой из перечисленных

9. Как долго Вы рекомендуете продолжать тройную антиагрегантную терапию после развития инфаркта миокарда в сочетании с фибрилляцией предсердий при высоком риске кровотечения:

- a) 1 мес
- b) 3 мес
- c) 6 мес
- d) 12 мес

10. Какой из препаратов Вы рекомендуете отменить больным, перенесшим инфаркт миокарда в сочетании с фибрилляцией предсердий, при завершении тройной антиагрегантной терапии?

- a) АСК
- b) ингибитор рецепторов P2Y₁₂
- c) антикоагулянт

11. Принимаете ли Вы в настоящее время АСК?

- a) да
- b) нет

язвенных поражений желудка. Распределение ответов в группах терапевтов и кардиологов достоверно различается ($p < 0,01$). Лишь 5,8% опрошенных (все – не кардиологи) рекомендуют прекратить прием АСК в подобной ситуации. Продолжать прием АСК и начать терапию гастропротекторами рекомендуют примерно равные доли опрошенных терапевтов и кардиологов (28,7% и 29,8% соответственно). Использовать АСК в кишечнорастворимой форме или в комбинации с не всасывающимся антацидом чаще рекомендуют терапевты, чем кардиологи (38,4% против 23,8%). В этой связи необходимо отметить, что результаты исследований типа случай-контроль свидетельствуют о равной вероятности возникновения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта при использовании кишечнорастворимых, буферных форм и обычной АСК [14]. Заменить препарат АСК на блокатор рецепторов $P2Y_{12}$ чаще предлагают кардиологи, чем терапевты (46,4% против 26,5%). Алгоритм лечения больных с гастропатией предполагает обсуждение отмены АСК или замены аспирина на селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Если это возможно, ингибиторы протонной помпы назначаются после изменения терапии. При невозможности отмены АСК лечение эрозивно-язвенных поражений может проводиться на фоне ее продолжающегося приема [15].

Вопрос №4 позволял выяснить, существуют ли различия в нагрузочной дозе ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$, которая должна быть назначена пациенту с ОКС в комбинации с АСК в 1-е сут заболевания в зависимости от стратегии лечения. 45,6% респондентов полагают, что нагрузочная доза любого ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$ не зависит от стратегии лечения, и для клопидогрела должна составлять 300 мг, для тикагрелора – 90 мг, для прасугрела – 40 мг. Следующий по популярности вариант «b», в котором предлагались удвоенные дозы перечисленных препаратов, выбрали 29% опрошенных. Эти варианты ответов не верны. Еще один ошибочный вариант ответа «d» был выбран 5,8% респондентов. Таким образом, правильный ответ «с» выбрали лишь 19,6% опрошенных. Статистически значимой разницы в распределении ответов между группами терапевтов и кардиологов выявлено не было.

Вопрос №6 продолжал тему лечения ОКС. После выполнения ТЛТ для лечения больных ИМ клопидогрел рекомендуют 74,1% терапевтов и 64,3% кардиологов, прасугрел – 4,3% терапевтов и 1,2% кардиологов, тикагрелор – 21,6% терапевтов и 34,5% кардиологов. Поскольку результаты выполненных к настоящему времени исследований PLATO [16] и TRITON-TIMI 38 [17] не позволяют судить об эффективности тикагрелора и прасугрела после ТЛТ, для данной категории больных ИМ рекомендуется ДААТ комбина-

цией АСК и клопидогрела [10]. Верный ответ статистически значимо чаще давали терапевты ($p < 0,05$).

Ответы на вопрос №7 позволили оценить представление врачей о длительности проведения ДААТ у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Так, вариант ответа «12 месяцев» выбрали 75% кардиологов и 61,1% терапевтов ($p < 0,05$). Неопределенно долгий прием ДААТ склонны рекомендовать 9,7% терапевтов и 2,4% кардиологов ($p < 0,05$). Вариант ответа «18 месяцев» выбрали 2,2% терапевтов и 0% кардиологов ($p < 0,05$). Следует отметить, что сокращать срок ДААТ у пациентов без признаков высокого риска кровотечения склонны 27% терапевтов и 22,6% кардиологов ($p < 0,05$).

Тему применения антиагрегантов у пациентов с ФП открывал вопрос №5. Как должен действовать врач в случае отказа пациента с высоким риском тромбоэмболии от приема ПОАК? Ответы a, b, c и d, которые не соответствуют существующим рекомендациям, выбрали в общей сложности 38,4% опрошенных. Более 50% респондентов рекомендуют пациенту лечение комбинацией АСК и клопидогрела. Такой вариант рассматривается как допустимый в российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП (2012) [18], однако, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016) ААТ не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП [12]. В целом, при отказе пациента с ФП и высоким риском тромбоэмболии от приема ПОАК 88,4% врачей считают возможным применение антиагрегантов. Безусловно ошибочные ответы выбрали 43,8% терапевтов и 25% кардиологов ($p < 0,05$). В разделе «другое» именно кардиолог предложил наиболее соответствующий современным рекомендациям ответ – окклюзия ушка левого предсердия. Остальные респонденты, выбравшие пункт «другое» (8,1% терапевтов и 14,3% кардиологов), предлагали настойчиво убеждать пациента в необходимости приема ПОАК, что соответствует духу действующих рекомендаций, но не всегда удается на практике.

Проведение ТАТТ, включающей АСК, ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$ и ПОАК – непростая и весьма ответственная клиническая задача. В вопросе №8 респондентам предлагалось выбрать ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$ для ТАТТ у больных ИМ в сочетании с ФП. Правильный выбор (клопидогрел) сделали лишь 53,2% опрошенных. Верный ответ дали 67,8% кардиологов и 47% терапевтов ($p < 0,01$). Каждый третий терапевт считает, что в данной клинической ситуации может использоваться любой ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$.

Вопрос №9 позволял выяснить, какую продолжительность ТАТТ врачи считают оптимальной для пациента после развития ИМ в сочетании с ФП при высоком риске кровотечения. Ответ, соответствующий современным рекомендациям (1 мес), был получен

Table 2. Acetylsalicylic acid therapy in respondents
Таблица 2. Терапия АСК у врачей, принявших участие в опросе

Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Все опрошенные, n	6	11	29
Терапевты, n	3	9	28
Кардиологи, n	3	2	1

от 35,1% опрошенных. Верный ответ дали 46,4% кардиологов и 30,2% терапевтов ($p < 0,01$).

Какой вариант ДААТ предпочтителен для пациентов, перенесших ИМ, в сочетании с ФП после окончания периода ТАТТ? Ответ, соответствующий современным рекомендациям (варианты а и б), выбрали $\frac{3}{4}$ респондентов. 24,3% опрошенных предпочли отмену ПОАК. Правильные ответы чаще выбирали кардиологи (86,9% против 71,9%; $p < 0,05$).

Завершающий анкету вопрос №11 позволял выяснить, принимает ли респондент в настоящее время АСК (табл. 2). В соответствии с ответами на этот вопрос и вопросы первой части анкеты, опрошенные были разделены на три группы: группа 1 – респонденты, получающие терапию АСК при наличии показаний; группа 2 – респонденты, не получающие терапию АСК при наличии показаний; группа 3 – респонденты, получающие терапию АСК без показаний.

Малое количество кардиологов, принимающих АСК или имеющих показания к ее применению, не позволяет провести статистическое сопоставление ответов, данных респондентами выделенных групп. Однако обращает на себя внимание значительное количество терапевтов, получающих терапию АСК без показаний к такому лечению и не получающих АСК, несмотря на наличие показаний.

Ограничения исследования

Метод анонимного анкетирования является единственным, позволяющим выяснить мнение представителей профессиональной группы по кругу специальных вопросов. В то же время он накладывает ограничения на трактовку полученных результатов.

Респонденты могли давать ответы, не соответствующие действительности, так как правдивость ответов обеспечивалась только анонимностью анкеты. Определение наличия показаний к терапии АСК у участников исследования осуществлялось только по данным, предоставленным самими респондентами. Таким образом, выводы, касающиеся данной части исследования, базируются на предположении о точном указании респондентами информации в первой части анкеты.

Заключение

Данные, полученные в ходе анкетирования, отражают склонность врачей использовать АСК в качестве препарата для первичной профилактики ССЗ. Лишь 11,6% врачей согласны с положением рекомендаций о нецелесообразности применения АСК для первичной профилактики ССЗ. 22,8% врачей не считают обязательным прекращение приема АСК у пациентов, не имеющих показаний к такому лечению. Для терапевтов характерна крайне низкая степень приверженности рекомендациям, указывающим на необходимость взвешенного подхода к применению АСК у пациентов без клинических проявлений атеросклероза в связи с преобладанием риска кровотечений.

Кардиологи лучше терапевтов осведомлены о рекомендациях по применению ДААТ у больных ИМ и проведению антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ОКС и ЧКВ. Однако в целом знания врачей о комбинированном применении антиагрегантов и ПОАК являются недостаточными.

Результаты анкетирования свидетельствуют о необходимости более активной работы по разъяснению положений действующих рекомендаций, касающихся применения антиагрегантов с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ, в рамках программ повышения квалификации и мероприятий системы непрерывного медицинского образования для терапевтов и кардиологов.

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

References / Литература

1. Popova L.V., Bokarev I.N. The use of antiplatelet agents in clinical practice. *Prakticheskaja Medicina*. 2014;6(82):22-8. (In Russ.) [Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике. *Практическая Медицина*. 2014;6(82):22-8].
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehx296.
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 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):2315-2381. doi: 10.1171/2729.27821.
4. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L. E. L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur Heart J*. 2017;00:1-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
5. Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M. et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention. A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *JACC*. 2014;64:319-27. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.049.
6. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-668S. doi: 10.1378/chest.11-2306.
7. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):1-22. doi:10.7326/M16-0577.
8. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
9. Steg P.G., James S.R., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
10. 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):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
11. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
13. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
14. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelson J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348(9039):1413-6. doi: 10.1016/S0140-6736(96)01254-8.
15. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):481-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03905.
16. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
17. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al., for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
18. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4s3):5-100. (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. *Российский Кардиологический Журнал*. 2013;(4s3):5-100]. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.

About the Authors:

Nikita B. Perepech – MD, PhD, Professor, Head of Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University

Aleksey V. Tregubov – MD, Junior Researcher, Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University

Сведения об авторах:

Никита Борисович Перепеч – д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», СПбГУ

Алексей Викторович Трегубов – м.н.с., научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», СПбГУ

Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование)

Сергей Борисович Фитилев, Ирина Ивановна Шкробнева,
Александр Владимирович Возжаев, Кристина Олеговна Цуканова*

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

Цель. Оценить в динамике степень приверженности актуальным рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной стенокардией врачей специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы за пятилетний период.

Материал и методы. Проведено двухэтапное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объектом исследования являлась первичная медицинская документация – амбулаторные карты пациентов. На первом этапе исследования было включено 2915 амбулаторных карт пациентов со стабильной стенокардией, впервые посетивших лечебное учреждение в 2006 г., а на втором – 1633 амбулаторные карты пациентов, посетивших лечебное учреждение в 2011 г.

Результаты. За пятилетний период достоверно увеличился процент назначений лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных стабильной стенокардией: антитромбоцитарных препаратов – до 82,7%, бета-адреноблокаторов – до 74,3%, статинов – до 45,6%. Несмотря на отсутствие изменений в рекомендациях ингибиторов АПФ, отмечается увеличение назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II до 14,7%. В структуре фармакологических групп произошли изменения в выборе конкретного препарата. В связи с введением двойной антитромбоцитарной терапии в клиническую практику на втором этапе исследования снизилось количество рекомендаций ацетилсалициловой кислоты в монотерапии (до 93,0%), и возросло – в комбинации с клопидогрелом (до 5,4%). За пятилетний период в группе бета-адреноблокаторов лидирующую позицию занял бисопролол – 55,0%, вытеснив метопролол – 27,4%; частота назначения атенолола снизилась до 3,1%, в то время как небиволола возросла до 8,3%. При выборе статины специалисты достоверно чаще рекомендовали atorvastatin – 52,9%. В группе ингибиторов АПФ возросло количество рекомендаций эналаприла (до 50,8%) и периндоприла (до 24,1%). Анализ предписываемых доз выявил достоверное увеличение рекомендаций отдельных препаратов в более высоких суточных дозах: ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг – до 71,1%, симvastатина и atorvastatina в дозе 20 мг – до 60,5% и 41,9%, соответственно. При назначении препаратов бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ по-прежнему использовались минимальные и средние терапевтические дозы, что, возможно, связано с необходимостью титрации дозы при сопутствующей патологии.

Заключение. Результаты настоящего исследования продемонстрировали положительную динамику приверженности врачей рекомендациям по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной стенокардией. Вместе с тем выявлен ряд проблемных аспектов, требующих дальнейшей оптимизации лечебно-профилактической работы учреждений и специалистов здравоохранения.

Ключевые слова: вторичная профилактика, стабильная стенокардия, антитромбоцитарные препараты, статины, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, фармакоэпидемиология.

Для цитирования: Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О. Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):244-251. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-244-251

Five-Year Dynamics of Secondary Prevention in Patients with Stable Angina at Specialized Out-Patient Level in Moscow (Pharmacoepidemiology Study)

Sergey B. Fitilev, Irina I. Shkrebneva, Alexandr V. Vozzhaev, Kristina O. Tsukanova*
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To assess five-year trend in terms of specialists' adherence to guidelines on secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with stable angina on the level of out-patient specialized healthcare institution in Moscow.

Material and methods. Two-stage retrospective pharmacoepidemiological study was conducted. The object of the study – patient medical records. At the first stage of the study medical records of 2915 patients with stable angina visited the healthcare institution for the first time in 2006 were included; at the second stage – medical records of 1633 patients with stable angina with primary visit in 2011.

Results. Over the five-year period prescription rates of drugs improving prognosis in patients with stable angina significantly increased: antiplatelets – up to 82.7%, beta-blockers – up to 74.3%, statins – up to 45.6%. Despite of no changes registered in prescription rate of the ACE inhibitors, marked increase up to 14.7% in prescription rate of angiotensin receptor blockers was revealed. In the prescription structure of pharmacological groups changes were detected concerning the preferred choice of a specific drug. Due to implementation of dual antiplatelet therapy into clinical practice a reduced number of recommendations of acetylsalicylic acid as monotherapy (down to 93.0%) and increased – in combination with clopidogrel (up to 5.4%) was registered at the second stage of the study. Over a five-year period bisoprolol (55.0%) occupied the leading position in the group of beta-blockers. Metoprolol's prescription rate decreased to 27.4%. Prescription rate of atenolol decreased down to 3.1%, while that of nebivolol increased up to 8.3%. When choosing among statins specialists recommended significantly more often atorvastatin (up to 52.9%). In the group of ACE inhibitors three drugs preserved their leading positions. Meanwhile the number of recommendations of enalapril increased up to 50.8%, perindopril – up to 24.1%. Analysis of prescribed doses revealed significant increase in recommendations of specific drugs in higher daily doses: acetylsalicylic acid 100 mg – up to 71.1%, simvastatin and atorvastatin 20 mg – up to 60.5% and 41.9%, respectively. When prescribing beta-blockers and ACE inhibitors specialists continued to use minimal and medium therapeutic doses, possibly due to dose titration in patients with comorbidities.

Conclusion. Study results demonstrated positive trend in terms of specialists' adherence to guidelines on secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with stable angina. However, a number of problem aspects were identified that require further optimization of medical and preventive measures in healthcare institutions.

Keywords: secondary prevention, stable angina, antiplatelets, statins, ACE inhibitors, beta-blockers, pharmacoepidemiology.

For citation: Fitilev S.B., Shkrebnaya I.I., Vozzhaev A.V., Tsukanova K.O. Five-Year Dynamics of Secondary Prevention in Patients with Stable Angina at Specialized Out-Patient Level in Moscow (Pharmacoepidemiology Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):244-251. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-244-251

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kristina.cris.2011@ya.ru

Received / Поступила: 05.10.2017

Accepted / Принята в печать: 28.11.2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной госпитализаций, потерь трудоспособности и смерти населения в Российской Федерации (РФ). В 2009 г. число смертей от ССЗ составило 1136661 из общего числа умерших. Иными словами, каждый день в РФ от ССЗ умирает 3114 человек, или 1 человек каждые 28 сек [1]. По оценкам экспертов для населения в возрасте старше 45 лет в 2020 г. на долю ишемической болезни сердца (ИБС) будет приходиться в общей сложности 11,1 млн ежегодных смертей во всем мире [2].

Наиболее частой формой ИБС является стабильная стенокардия, дебют которой в российской популяции пациентов происходит значительно раньше, чем у больных в других странах [3]. Стратегическими целями при лечении больных стабильной ИБС являются: предотвращение преждевременной смерти, профилактика прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, снижение количества осложнений и обострений заболевания, частоты и длительности госпитализации. Все эти задачи решаются в рамках программы вторичной профилактики ИБС [4].

Неотъемлемой частью вторичной профилактики у пациентов с ИБС является фармакотерапия, которая нацелена как на медикаментозную коррекцию имеющихся факторов риска, так и на назначение препаратов с доказанной способностью снижать риск повторных сердечно-сосудистых осложнений [анти-тромбоцитарные препараты, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гиполипидемические средства].

Поскольку получение пациентами лекарственных препаратов тех или иных классов относительно легко зафиксировать (при анализе эпикризов, амбулаторных карт и другой медицинской документации), схемы терапии часто используются как индикатор качества оказания медицинской помощи при тех или иных нозологиях [5]. Известно, что исследования реальной клинической практики и регистры служат ос-

новным источником данных для оценки эффективности лечения больных с ССЗ, включая стабильную стенокардию. Результаты таких исследований зачастую выявляют низкую степень соответствия врачебной тактики современным рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Например, исследование PURE (2011), проводившееся в разных регионах мира, показало, что терапия может различаться до нескольких раз, несмотря на существующие единые стандарты [6]. В отдельных работах приводятся и данные по РФ о недостаточном использовании медикаментозных препаратов для улучшения прогноза при кардиологической патологии [7-9].

Целью настоящего исследования являлась оценка в динамике степени приверженности актуальным рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной стенокардией врачами специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы за пятилетний период.

Материал и методы

Проведено двухэтапное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование на базе амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы. На каждом этапе случайным образом из 35000 амбулаторных карт пациентов для исследования было отобрано по 6000 карт. На первом этапе в анализ включили 2915 карт пациентов, впервые посетивших лечебное учреждение в 2006 г., на втором – 1633 карты пациентов, впервые посетивших лечебное учреждение в 2011 г. У всех включенных пациентов в медицинской документации присутствовал в анамнезе подтвержденный диагноз «стабильная стенокардия», критериями установки которого были соответствующие клинические симптомы и наличие инфаркта миокарда в анамнезе, или положительный результат одного из стресс-тестов. Информацию из амбулаторной карты вносили в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту, при-

сваивая каждому пациенту индивидуальный идентификационный номер. Предписываемая врачами-кардиологами фармакотерапия была оценена на предмет ее соответствия актуальным клиническим рекомендациям [10-14] по вторичной профилактике и лечению пациентов со стабильной стенокардией, а также выбора оптимальных дозировок конкретных лекарственных препаратов. К целевым изучаемым группам лекарственных средств относили антитромбоцитарные препараты, БАБ, ингибиторы АПФ и гиполипидемические средства (статины).

Информация из индивидуальных регистрационных карт пациентов была перенесена в базу данных в формате MS Excel. Статистическая обработка проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Качественные показатели оценивали с помощью критерия χ^2 , а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Для количественных параметров рассчитывали среднее и стандартное отклонение, медиану, 25 и 75 проценты. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены основные демографические и анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование.

За прошедшие пять лет с момента первого этапа исследования средний возраст пациента со стабильной стенокардией практически не изменился, и составил

65,7±9,1 лет и 66,8±9,5 лет, соответственно. На обоих этапах преобладали женщины (более 50%), однако на втором этапе количество мужчин возросло почти на 10%. В изучаемой популяции как в 2006 г, так и в 2011 г. преобладали пациенты со II (84,3% и 87,0%) и III функциональным классом (10,5% и 9,4%) стенокардии. На втором этапе у пациентов из сопутствующих заболеваний статистически значимо чаще отмечались артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД). Число пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) возросло более чем в 1,5 раза. Очевидно, что за пятилетний период популяция больных стабильной стенокардией стала иметь более отягощенный медицинский анамнез.

Среди назначений основных групп препаратов, улучшающих прогноз у пациентов изучаемой популяции (рис. 1), отмечались существенные изменения. В первую очередь, обращает на себя внимание более высокая частота назначения антитромбоцитарных препаратов, и практически трехкратное увеличение частоты назначения статинов. Также по результатам второго этапа исследования чаще стали назначаться бета-адреноблокаторы, частота применения ингибиторов АПФ осталась на том же уровне.

Далее анализировали назначения отдельных препаратов и их доз в каждой профилактической группе.

В структуре назначения антитромбоцитарных средств необходимо выделить статистически значимое снижение частоты назначений ацетилсалициловой

Table 1. The main clinical and demographic characteristics of the studied population of patients

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики исследуемой популяции пациентов

Параметр	2006 (n=2915)	2011 (n=1633)
Мужчины, n (%)	977 (33,5)	693 (42,4)*
Женщины, n (%)	1936 (66,4)	940 (57,6)*
Инвалидность, n (%)	1564 (53,7)	1039 (63,6)*
Возраст, медиана (процентиль 25 и 75) лет	67 (59-73)	67 (60-74)*
Стенокардия напряжения:		
I функциональный класс, n (%)	91 (3,1)	40 (2,4)
II функциональный класс, n (%)	2458 (84,3)	1420 (87,0)*
III функциональный класс, n (%)	305 (10,5)	154 (9,4)
IV функциональный класс, n (%)	3 (0,1)	2 (0,1)
Инфаркт миокарда, n (%)	640 (22,0)	624 (38,2)*
Артериальная гипертензия, n (%):		
1 степень	108 (4,0)	52 (3,4)
2 степень	689 (25,8)	345 (22,6)*
3 степень	1826 (68,3)	1104 (72,3)*
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1562 (53,6)	1254 (76,8)*
ОНМК, n (%)	152 (5,2)	119 (7,3)*
Сахарный диабет, n (%)	398 (13,7)	357 (21,9)*
Различные типы аритмий, n (%)	650 (22,3)	439 (26,9)*
* $p < 0,05$ по сравнению с 2006 г.; данные представлены в виде Me (25%;75%)		

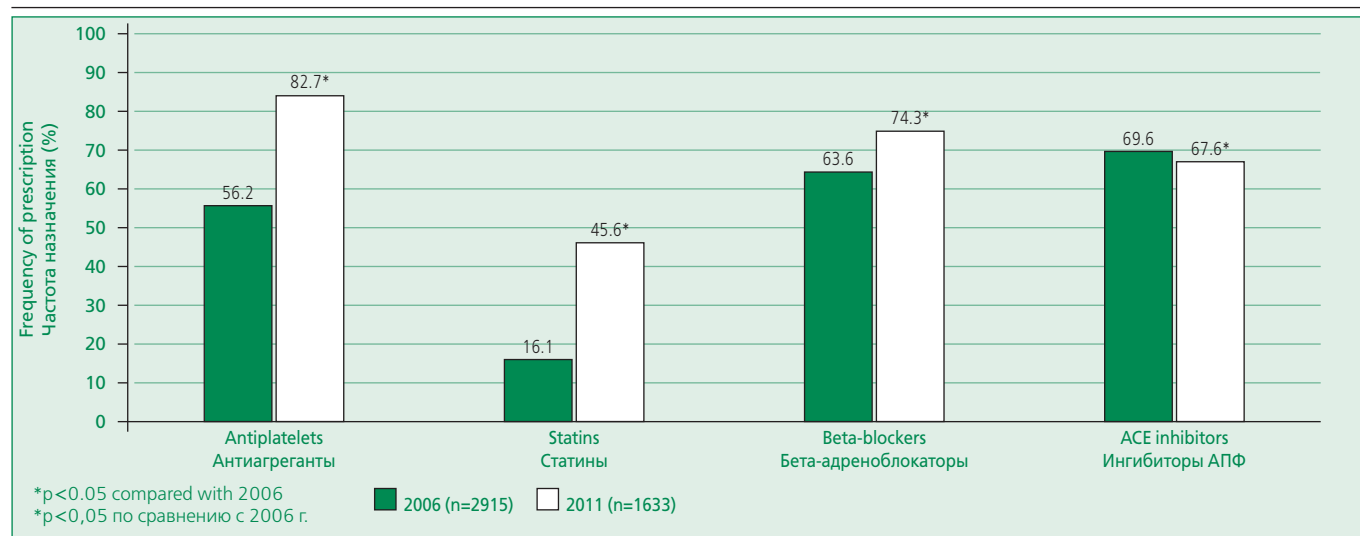


Figure 1. The frequency of prescribing drugs that improve the prognosis in patients with stable angina

Рисунок 1. Частота назначения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных стабильной стенокардией

кислоты (АСК) в виде монотерапии (с 99,3% до 93%; $p < 0,05$). Отчасти это объясняется увеличением случаев назначения АСК в комбинации с клопидогрелом (двойной антитромбоцитарной терапии; с 0,2% до 5,4%; $p < 0,05$). На втором этапе исследования 14,6% пациентов перенесли острый коронарный синдром, 5,4% – оперативные вмешательства на коронарных артериях в 2010-2011 гг. При этом назначение клопидогрела в виде монотерапии статистически значимо возросло (с 0,3% до 1,6%; $p < 0,05$).

За пятилетний период также отмечаются изменения в частоте применения различных доз АСК. По результатам исследования отмечено статистически значимое увеличение количества пациентов, которым АСК назначалась в рекомендуемых дозах – 100 мг (71,1% против 48,0%) и 75 мг (11,3% против 1,7%). В то же время доза 50 мг, которая не рекомендована стандартами, также стала назначаться чаще (14,6% против 7,2%; $p < 0,05$). На втором этапе исследования присутствовали единичные назначения дозы 125 мг (0,5% против 37,7%; $p < 0,05$).

В структуре назначений статинов за пятилетний период произошла «рокировка»: на втором этапе исследования врачи стали чаще рекомендовать аторвастатин (52,9% против 46,1%; $p < 0,05$), в то время как частота назначений симвастатина сопоставимо снизилась (45,5% против 52,9%; $p < 0,05$). Следует отметить, что рекомендации розувастатина присутствовали на обоих этапах в единичных случаях (1,6% против 0,2%; $p < 0,05$). Такие препараты, как флувастатин (0,6% в 2006 г.) и ловастатин (0,2% в 2006 г.) в 2011 г. не применялись.

В проведенном нами анализе применения различных доз статинов отмечено увеличение назначений лидирующих препаратов в более высоких дозах. Так,

симвастатин и аторвастатин в дозе 20 мг назначались достоверно чаще на втором этапе исследования: 60,5% против 34,3% и 41,9% против 29,6%, соответственно. При этом назначение аторвастатина в дозе 40 мг присутствовало только на втором этапе исследования в единичных случаях (3,6%).

На рис. 2 представлены данные по назначению препаратов группы БАБ. На втором этапе исследования чаще стали назначаться бисопролол, небиволол и несколько чаще – карведилол, при этом частота рекомендаций метопролола, атенолола и бетаксолола снизилась. Остальные БАБ занимали очень незначительную долю в структуре назначений данной группы на обоих этапах исследования.

При оценке рекомендуемых пациентам доз БАБ статистически значимые изменения отмечались только для бисопролола (снизилось назначение дозы 5 мг с 63,9% до 48,1% при увеличении частоты рекомендаций 10 мг с 4,9% до 9,3%). Рекомендации бисопролола в дозе 20 мг были зафиксированы только на втором этапе исследования в единичных случаях ($n=3$), однако минимальная терапевтическая доза 2,5 мг стала использоваться чаще (39,6% против 28,7%; $p < 0,05$). В назначении других препаратов БАБ продолжали преобладать минимальные дозы: метопролол 50 мг – 56,3% и 51,5%, атенолол 50 мг – 63,9% и 63,8%, соответственно, на первом и втором этапах исследования.

Среди ингибиторов АПФ наиболее рекомендуемыми препаратами оставались эналаприл, периндоприл и фозиноприл (рис. 3). При этом на втором этапе статистически значимо возросло назначение эналаприла, что позволило ему упрочить лидирующую позицию среди других представителей группы. Также достоверно возросли рекомендации периндоприла и

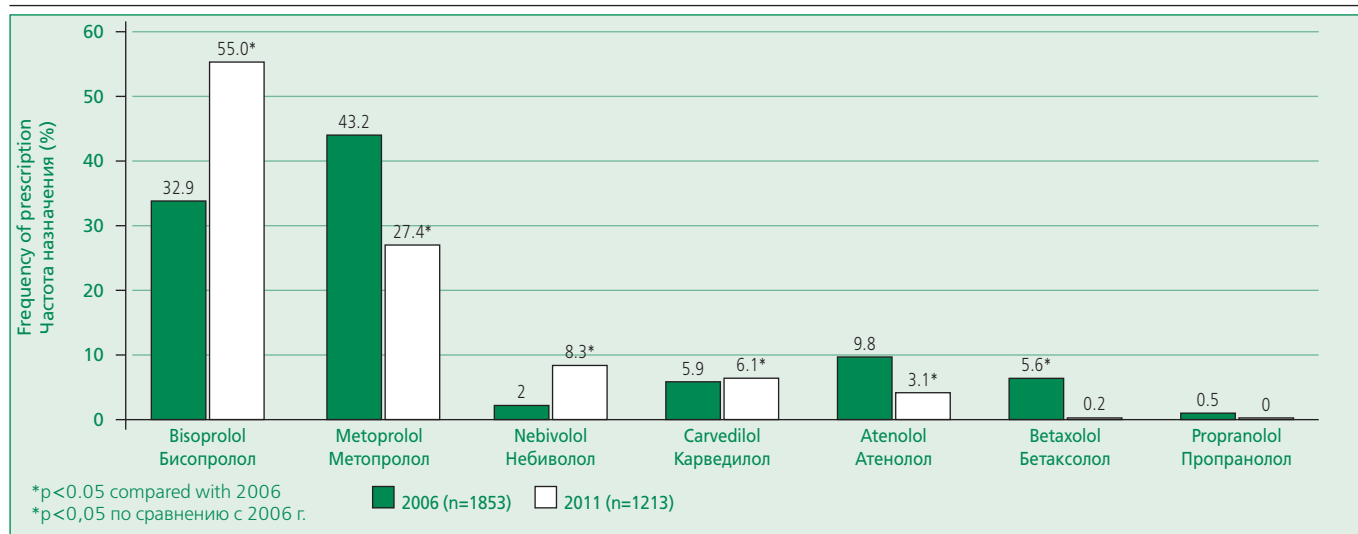


Figure 2. Structure of prescriptions of beta-blockers

Рисунок 2. Структура назначения бета-адреноблокаторов

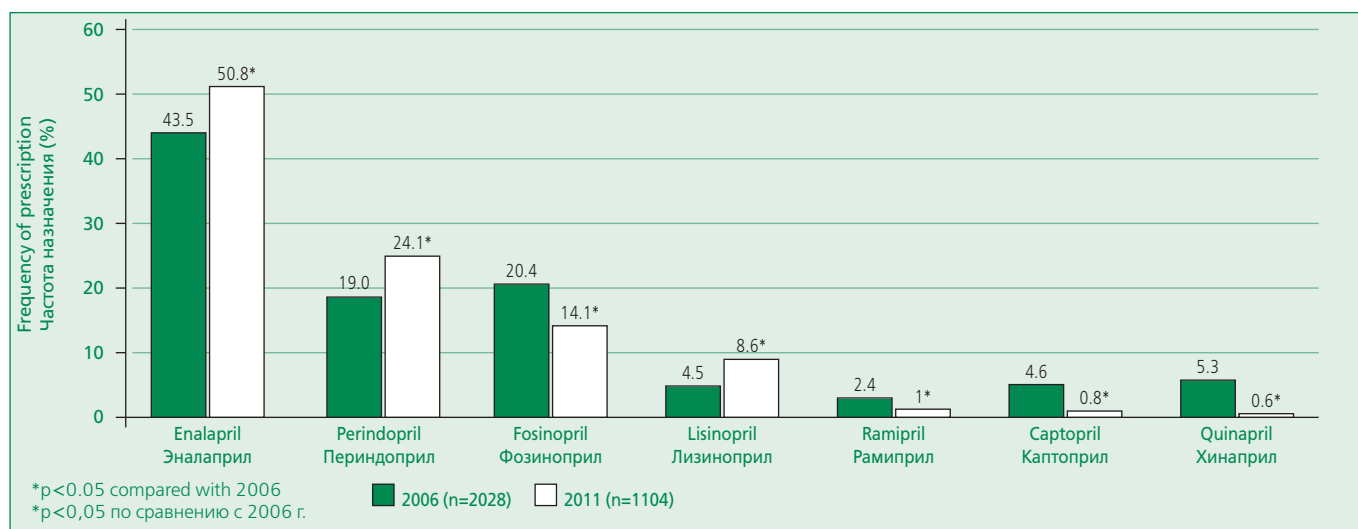


Figure 3. Structure of the prescription of ACE inhibitors

Рисунок 3. Структура назначения ингибиторов АПФ

лизиноприла, в то время как частота назначения фозиноприла снизилась. Следует отметить, что доля других препаратов (каптоприл, рамиприл, хинаприл) в структуре назначений ингибиторов АПФ существенно сократилась.

При анализе режима дозирования эналаприла обращает на себя внимание факт статистически значимого снижения частоты применения доз 20 мг (29,2% против 43,7%) и 40 мг (4,1% против 7,0%), и увеличение частоты назначения доз 2,5 мг (8,8% против 3,1%), 5 мг (17,9% против 8,9%) и 10 мг (38,0% против 32,6%). В структуре выбора различных доз других препаратов ингибиторов АПФ изменений выявлено не было.

В связи с тем, что, согласно стандартам, при плохой переносимости ингибиторов АПФ их заменяют на ан-

тагонисты рецептора ангиотензина II (АРА), была дополнительно проанализирована динамика назначений данной группы. Частота рекомендаций АРА достоверно возросла на втором этапе исследования (14,7% против 9,7%). Лозартан остался препаратом выбора в большинстве случаев (87,1% против 88,3%; $p>0,05$), и по-прежнему назначался, в основном, в дозе 50 мг (около 70% пациентов).

Обсуждение

В РФ, как и за рубежом, существует несоответствие реальной клинической практики рекомендациям по лечению и профилактике ССЗ, но постепенно этот разрыв сокращается. В этом плане показательны результаты исследования EUROASPIRE [15], которые согласуются и с результатами нашего исследования,

показавшего положительную динамику за пятилетний период в назначении основных препаратов с доказанным прогностическим влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists Collaboration антиагреганты предотвращают развитие сердечно-сосудистой смерти на 15%, нефатального ИМ, инсульта – примерно на 30% [16]. В нашем исследовании частота применения данной группы значительно возросла (до 83%), однако в российской популяции больных в исследованиях ПРОГНОЗ ИБС [17], EUROASPIRE III [18] и IV [15], регистре CLARIFY [3] этот показатель составляет 90% и более.

Прием АСК пациентами со стабильной стенокардией позволяет снизить риск неблагоприятных исходов на 23%. В соответствии со стандартами препараты АСК должны назначаться всем больным изучаемой популяции в дозе 75-150 мг/сут [11]. В связи с этим настораживает выявленное повышение назначений АСК в дозе 50 мг. Возможно, применение минимальной дозы связано с сопутствующей патологией или риском развития нежелательных побочных реакций, хотя риск таковых относительно небольшой, и составляет 1 случай на 1000 пролеченных в год больных [12]. В качестве положительного аспекта можно отметить, что на втором этапе врачи практически перестали назначать дозу 125 мг, которая выписывалась как «аспирин ¼», что говорит о выборе врачей в пользу препаратов АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или АСК с антацидами (гидроксид магния).

Необходимость назначения статинов у пациентов высокого и очень высокого риска доказана в таких исследованиях, как HPS, PROSPER, SPARCL, CARDS и др. [19-22]. Увеличение частоты применения статинов за последние 15 лет было показано в ряде российских и международных исследований. Так, по данным исследования ATP (2001 г.) частота назначения статинов составляла 11% [8], в исследованиях MSS и OCAP (2006 г.) – в среднем 30% [23, 24], в РЕЛИФ (2007 г.) – уже 33,9% [25], а в международном регистре CLARIFY (2010-2015 гг.) [3] частота приема статинов в российской популяции составила 88%. Результаты нашего исследования подтверждают общую тенденцию роста назначений статинов, однако более 50% пациентов со стабильной стенокардией по-прежнему остаются без должной гиполипидемической терапии. Одна из возможных причин заключается в том, что статины зачастую не назначаются из-за опасности нежелательных реакций, прежде всего, гепатотоксического эффекта, рабдомиолиза и миопатии.

Среди статинов максимальной липидоснижающей активностью обладают аторвастатин и розувастатин. С положительной стороны можно охарактеризовать тот факт, что, по результатам нашего исследования, атор-

вастатин занял лидирующую позицию, а частота назначений симвастатина снизилась. Так, по данным исследований GREACE и 4S аторвастатин по сравнению с симвастатином почти в 2 раза более выражено снижает общую смертность, смертность от ИБС, число ИМ и инсультов [26]. Назначения розувастатина были единичными на обоих этапах исследования, что, возможно, объясняется его высокой стоимостью и присутствием на рынке только одного дженерика на момент проведения исследования.

Анализ рекомендуемых доз статинов выявил значительное увеличение частоты назначения дозы 20 мг как аторвастатина, так и симвастатина. Кроме того, на втором этапе исследования отмечены единичные случаи назначения аторвастатина в дозе 40 мг. Полученные результаты выглядят обнадеживающе, и говорят о стремлении врачей к достижению целевых уровней показателей липидного спектра. Однако настораживает сохраняющееся большое количество назначений симвастатина в дозе 10 мг (около 40%), что, согласно рекомендациям, относится к низкоинтенсивной терапии, которая не влияет на прогноз жизни [27].

В ряде ситуаций БАБ продемонстрировали не только свое симптоматическое действие, но и доказали отчетливое влияние на исходы болезни. Это касается, в первую очередь, больных, перенесших ИМ [28], а также больных, страдающих ХСН [29]. В нашем исследовании доля больных с ИМ и/или ХСН возросла примерно в 1,5 раза на втором этапе. Возможно, данные изменения привели к росту частоты назначений БАБ в изучаемой популяции. При этом за пятилетний период препаратом-лидером вместо метопролола стал бисопролол, что согласуется с данными двух российских регистров РЕКВАЗА [30] и ПРОФИЛЬ [31]. С одной стороны, выбор врачей в пользу бисопролола можно признать вполне адекватным, так как возросла доля пациентов с АГ, и, особенно, с ХСН. С другой стороны, при лечении больных с ИБС, включая пациентов с ИМ в анамнезе, доказательная база этого препарата явно уступает другим БАБ, в первую очередь – метопрололу. Однако нельзя не принимать во внимание факт, что бисопролол обладает более выраженной кардиоселективностью в сравнении с метопрололом, в то время как в изучаемой популяции на втором этапе исследования увеличилось количество пациентов с СД (на 8,2%) и/или хронической обструктивной болезнью легких (на 6%).

Анализ динамики частоты назначения различных суточных доз БАБ продемонстрировал сохраняющийся выбор врачей в пользу минимальных терапевтических доз практически всех препаратов. Интересно, что, по данным регистра CLARIFY, средние дозы БАБ во всем регистре в основном не превышали половины рекомендуемой дозы [32].

В соответствии с российскими рекомендациями применение ингибиторов АПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с АГ, СД, ХСН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ, или перенесенным ИМ (класс I, уровень А). У пациентов со стабильной ИБС из всех ингибиторов АПФ в первую очередь должны использоваться рамиприл (НОРЕ) и периндоприл (ЕУРОПА) [11, 12]. По данным нашего исследования на втором этапе практически 25% пациентов получали периндоприл, в то время как назначения рамиприла были единичны (n=11). Лидерство эналаприла на обоих этапах может быть обусловлено не только его низкой стоимостью и большим выбором дженериков, но и большой доказательной базой в отношении улучшения прогноза жизни у больных ХСН.

В большинстве случаев врачи рекомендовали препараты ингибиторов АПФ либо в минимальных, либо в средних терапевтических дозах, что можно объяснить как сопутствующей патологией, так и титрацией до оптимальных доз.

Полученные нами данные значительно отличаются от результатов российской части регистра CLARIFY [3]. Возможно, это связано с тем, что, как правило, такие исследования проводятся в крупных центрах, где работают наиболее квалифицированные специалисты, вследствие чего результаты показывают более частое назначение препаратов, соответствующих современным рекомендациям. При этом результаты московского регистра «Прогноз ИБС» продемонстрировали низкую частоту назначения лекарственных препаратов с доказанным прогностическим влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при вторич-

ной профилактике у больных до госпитализации, и значительное увеличение ее в период пребывания в кардиологическом стационаре. Так, при выписке частота назначения ингибиторов АПФ выросла с 20% до 84,4%, статинов – с 10% до 85,5%, БАБ – с 20% до 91%, АСК – с 74% до 96% [33].

Заклучение

По результатам настоящего исследования за пятилетний период наблюдалось увеличение частоты назначений основных групп препаратов, обладающих прогностически доказанным действием (антитромбоцитарные препараты – до 82,7%, статины – до 45,6%, БАБ – до 74,3%), а также рост процента рекомендаций отдельных препаратов в более высоких суточных дозах (АСК в дозе 100 мг – до 71,1%, симvastатина и аторvastатина в дозе 20 мг – до 60,5% и 41,9%, соответственно), что в определенной мере свидетельствует об увеличении степени приверженности врачей рекомендациям по вторичной профилактике ССЗ у пациентов со стабильной стенокардией.

Представляется целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований вторичной профилактики на различных уровнях оказания медицинской помощи с целью выявления существующих проблем и поиска путей их решения.

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

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

References / Литература

- Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6):5-10. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6):5-10].
- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
- Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg P.G., Ford I. Coronary heart disease in Russia: today's reality evidenced by the international CLARIFY registry. Kardiologiya. 2013;53(8):28-33. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стерг Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33].
- Lupanov V.P. Secondary drug prevention of coronary heart disease and myocardial infarction. Meditsinsky Sovet. 2013;3:86-91. (In Russ.) [Лупанов В.П. Вторичная медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Медицинский совет. 2013;3:86-91]. doi: 10.21518/2079-701X-2013-3-86-91.
- Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. Int J Qual Health Care. 2003;15(6):523-530. doi: 10.1093/itqhc/mzg081.
- 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):1231-1243. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
- Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular disease: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009].
- Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP — angina treatment pattern). Kardiologiya. 2003;43(5):9—15. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б., и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003;5:9-15].
- Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Titara Y.Y., et al. Comparison of medicament secondary prevention of cardiovascular disease in ambulatory patients with myocardial infarction over a period of 2001-2006 (pharmacoepidemiological study). Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. 2009;3:34-6. (In Russ.) [Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., и др. Сравнение особенностей медикаментозной вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторных условиях за 2001-2006 гг. (Фармакоэпидемиологическое исследование). Вестник Российского Университета Дружбы Народов. 2009;3:34-6].
- Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(4) suppl 1:1-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2004;3(4) приложение 1:1-26].
- Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6) suppl 4:40. (In Russ.) [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение 4). 2008;7(6):1-37].
- National recommendations for rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases (2009). Available at: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/recomendacifarma.doc>. Checked by Mar 24, 2018. (In Russ.) [Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (2009). Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/recomendacifarma.doc>. Проверено 24.03.2018].
- Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: recommendations of the Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2003;24(17):1601-10. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00347-6.
- The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J. 2006;27:1341-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehl001.

15. Kotseva K., Wood D., Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-648. doi: 10.1177/2047487315569401.
16. Antithrombotic Trials Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
17. Tolpygina S.N., Martsevich S.Y. Study of a trend in the frequency of using main drug classes indicated for the treatment of patients with chronic coronary heart disease in 2004 to 2014. Data from the CHD prognosis registry. *Klinitsist.* 2016;1:29-35. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Изучение динамики частоты приема основных классов лекарственных препаратов, показанных при лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, с 2004 по 2014 г. Данные регистра прогноз ИБС. *Клиницист.* 2016;1:29-35]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-29-35.
18. Pogossova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E. et al. Monitoring of secondary prevention of ischemic heart disease in Russia and European countries: results on international multicenter study EUROASPIRE III. *Kardiologiya.* 2011;1:34-40. (In Russ.) [Пороцова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. *Кардиология.* 2011;1:34-40].
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
20. Shepherd L., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. PROSPER study group. PROSpective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
21. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894.
22. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
23. Susekov A.B., Zubarev M.Y., Deev A.D., et al. The main results of the Moscow Research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Serdtse.* 2006;6:324-328. (In Russ.) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце.* 2006;6:324-328].
24. Shalnova S.A., Deev A.D. Research lessons the OSCAR - epidemiology and features of therapy of patients of high risk in real clinical practice 2005-2006. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007;6(1):47-53. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР - эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 г. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2007;6(1):47-53].
25. Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIF - Regular Treatment And Prevention - a key to situation improvement with cardiovascular diseases in Russia: results of the Russian multicenter research. Pt II. *Kardiologiya.* 2007;47(11):30-9. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Пороцова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактики - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. *Кардиология.* 2007;47(11):30-9].
26. Athyros V., Papageorgiou A., Mercouris B. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREACE study. *Current Medical Research Opinion.* 2002;18(4):220-8.
27. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. 2013. *J Am Coll Cardiol.* 2014;1(63):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
28. 2012 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2012;33:2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
29. 2012 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal.* 2012;33:1787-847. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
30. Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y. et al. In-patient and outpatient register of cardiovascular diseases in Ryazan Region (RECVASA): major tasks, formation experience, and first outcomes. *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.
31. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):133-40. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):133-40]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
32. Tendera M., Fox K., Ferrari R. et al. Inadequate Heart Rate Control Despite Widespread Use of Beta-Blockers in Outpatients With Stable CAD: Findings From the International Prospective CLARIFY Registry. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):119-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.052.
33. Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y., Treatment of patients with chronic coronary heart disease in real clinical practice according to the "IHD PROGNOSIS" registry data (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):138-42. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):138-42]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-138-142.

About the Authors:

Sergey B. Fitilev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University
Irina I. Shkrebnaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University
Alexandr V. Vozzhaev – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University
Kristina O. Tsukanova – MD, Graduate Student, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University

Сведения об авторах:

Фитилев Сергей Борисович – д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, член-корр. РАЕН
Шкребнева Ирина Ивановна – к.м.н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН
Возжаев Александр Владимирович – к.б.н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН
Цуканова Кристина Олеговна – аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН

Анализ различий в предпочтениях специалистов при назначении антигипертензивных препаратов в четырех субъектах Дальневосточного федерального округа

Мария Сергеевна Соболева^{1*}, Екатерина Ефимовна Лоскутова²

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет
Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

² Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель. Изучить региональные особенности и предпочтения специалистов при выборе медикаментозной терапии артериальной гипертензии в четырех субъектах Дальневосточного федерального округа.

Материал и методы. Проведен анализ статистических данных и демографических показателей, анализ государственных и муниципальных закупок в Чукотском автономном округе, Республике Саха (Якутия), Магаданской области, Камчатском крае. Исследуемый период – 2012-2016 гг. Изучена динамика государственных и муниципальных закупок пяти основных терапевтических классов антигипертензивных препаратов.

Результаты. В группе β -адреноблокаторов лидерами по закупкам являлись метопролол (от 2% до 30,8%) и бисопролол (от 2,4% до 20,3%); в группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл (от 3,6% до 27%), лизиноприл (от 4,4% до 23,9%) и периндоприл (от 0,9% до 7,8%); в группе блокаторов медленных кальциевых каналов – амлодипин (от 5,6% до 11,3%); в группе диуретиков – индапамид (от 2,5% до 13%) и спиронолактон (от 3% до 12,5%), а среди блокаторов рецепторов ангиотензина – лозартан (от 0,4% до 15,6%). Наиболее используемым терапевтическим классом в Чукотском автономном округе, Магаданской области и Камчатском крае являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. При этом в Республике Саха более половины государственных и муниципальных закупок приходится на β -адреноблокаторы.

Заключение. Таким образом, для оценки степени и специфики внедрения результатов исследований, стандартов и рекомендаций в реальную клиническую практику необходимо исследование региональных аспектов и подходов к терапии.

Ключевые слова: демографические показатели, государственные закупки, артериальная гипертензия, Дальневосточный федеральный округ, монокомпонентные лекарственные препараты.

Для цитирования: Соболева М.С., Лоскутова Е.Е. Анализ различий в предпочтениях специалистов при назначении антигипертензивных препаратов в четырех субъектах Дальневосточного федерального округа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2): 252-259. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-252-259

The Analysis of Differences in Doctors Preferences in the Prescriptions of Antihypertensive Drugs in Four Regions of the Far Eastern Federal District

Mariia S. Soboleva^{1*}, Ekaterina E. Loskutova²

¹ Far Eastern State Medical University. Muravyeva-Amurskogo ul. 35, Khabarovsk, 680000 Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To study regional features and preferences of specialists in the choice of drug therapy of arterial hypertension in four subjects of the Far Eastern Federal District.

Material and methods. Statistical data, demographic indicators, state and municipal drug procurements in Chukotka Autonomous Okrug, the Sakha Republic (Yakutia), the Magadan Region, and Kamchatka Krai were analyzed. The studied period was 2012-2016. Dynamics of the use (procurements) of five main therapeutic classes of antihypertensive drugs was studied.

Results. Among β -blockers the leaders were metoprolol (from 2% to 30.8%) and bisoprolol (from 2.4% to 20.3%); in group of angiotensin converting enzyme inhibitors – enalapril (from 3.6% to 27%), lisinopril (from 4.4% to 23.9%) and perindopril (from 0.9% to 7.8%); among calcium channel blockers – amlodipine (from 5.6% to 11.3%); in group of diuretics – indapamide (from 2.5% to 13%) and spironolactone (from 3% to 12.5%), and in group of angiotensin II antagonists – losartan (from 0.4% to 15.6%). Angiotensin converting enzyme inhibitors were the most used therapeutic class of antihypertensive drugs in Chukotka Autonomous Okrug, the Magadan region and Kamchatka Krai. At the same time, β -blockers accounted for more than a half of state and municipal procurements in the Sakha Republic (Yakutia).

Conclusion. It is necessary to study regional aspects and approaches to therapy to assess the extent and specificity of the implementation of research results, standards and recommendations in real clinical practice.

Keywords: demographic indicators, state and municipal procurements, arterial hypertension, Far Eastern Federal District, monocomponent drugs.

For citation: Soboleva M.S., Loskutova E.E. The Analysis of Differences in Doctors Preferences in the Prescriptions of Antihypertensive Drugs in Four Regions of the Far Eastern Federal District. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):252-259. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-252-259

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

Received / Поступила: 15.11.2017

Accepted / Принята в печать: 24.11.2017

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) является самым крупным по площади территории в Российской Федерации (РФ). Большинство субъектов, входящих в него, относятся к регионам с особыми климатическими условиями и низкой плотностью населения. Так, например, амплитуда температур в Чукотском автономном округе (ЧАО) достигает 50°C (при средних температурах июля от +4 до +14°C), а в Магаданской области, Республике Саха температуры колеблются за год на 70-80°C. Сложные климатические условия могут негативно сказаться на продолжительности и качестве жизни, смертности, а низкая плотность населения и отдаленность субъектов – на доступности медицинской помощи, обеспечении лекарственными препаратами. В табл. 1 представлена комплексная оценка демографической ситуации в четырех субъектах ДФО по данным Управления Федеральной службы государственной статистики по Хабаровскому краю, Магаданской области, Еврейской автономной области и Чукотскому автономному округу (<http://habstat.gks.ru>), Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) (<http://sakha.gks.ru>) и Камчатского края (<http://kamstat.gks.ru>) в сравнении с данными по РФ [1,2].

Несмотря на низкую плотность населения, большинство показателей соответствует средним по РФ. Основной причиной смертности в исследуемых субъектах в 2016 г. являлись сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). На территории Республики Саха и ЧАО доля населения старше 50 лет относительно ниже, чем в других регионах, что может обуславливать меньшую продолжительность жизни и показатели смертности от ССЗ. В данных субъектах ДФО высоким остается показатель заболеваемости населения, в структуре хронических заболеваний одной из самых распространенных является кардиологическая патоло-

гия [3-8]. При этом уровень обеспеченности врачебной помощью в исследуемых субъектах выше, чем в среднем по РФ. Пациенты с хроническими ССЗ, безусловно, должны регулярно наблюдаться у кардиологов и терапевтов для назначения лекарственных препаратов, контроля эффективности и коррекции лечения. Целью данного исследования стало сравнение подходов к лекарственной терапии одного из самых распространенных хронических кардиологических заболеваний – артериальной гипертензии.

Материал и методы

Демографические характеристики населения и показатели в социальной сфере, обозначенные во введении, обобщены на основе статистических данных представленных на официальных сайтах Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru/>), Управления Федеральной службы государственной статистики по Хабаровскому краю, Магаданской области, Еврейской автономной области и Чукотскому автономному округу (<http://habstat.gks.ru/>), Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (<http://sakha.gks.ru/>), Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Камчатскому краю (<http://kamstat.gks.ru/>).

Подходы к лекарственной терапии артериальной гипертензии оценивались по данным государственных и муниципальных закупок. Исследуемый период – 2012-2016 гг. Для проведения сравнительного анализа использовалась база информационно-аналитической компании IMS Health (2012-2015 гг.). В связи с совершенствованием современных российских технологий, электронных площадок и реализации Федерального закона «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения госу-

Table 1. Demographic characteristics of the population of four subjects of the Far Eastern Federal District

Таблица 1. Демографические характеристики населения четырех субъектов ДФО

Демографический параметр, год наблюдения	РФ	ЧАО	Республика Саха	Магаданская область	Камчатский край
Плотность населения (человек на 1 кв. км), 2016	8,56	0,07	0,31	0,31	0,68
Доля населения старше 50 лет (%), 2016	34,97	25,96	25,83	31,83	30,37
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (лет), 2014	70,93	62,32	69,81	67,19	68,06
Доля смертности от ССЗ (%), 2016	57,4	40,76	51,3	49,07	-
Заболеваемость ССЗ (на 1000 человек зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни), 2015	31,2	31,3	33,3	11,7	39,2
Заболеваемость эссенциальной гипертензией (на 100000 всего населения с диагнозом, установленным впервые в жизни), 2015	222,7	223,6	500,1	219,5	480,7
Обеспеченность населения врачами (на 10000 человек населения), 2015	46,4	64,5	55	61	53,6
РФ – Российская Федерация, ЧАО – Чукотский автономный округ, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания					

дарственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 № 44-ФЗ для анализа за 2016 г. использовался официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок (<http://zakupki.gov.ru/>). Были определены фильтры: закон, субъект РФ, статус контракта (исполнение или исполнение завершено), сроки исполнения контракта, коды препаратов/код группы сердечно-сосудистых средств по АТХ классификации (группа С). В соответствии с выставленными фильтрами за 2016 г. было проанализировано 26 государственных контрактов в ЧАО, 232 – в Якутии, 174 – в Магаданской области, 38 – в Камчатском крае. По полученным данным была создана единая база закупок антигипертензивных лекарственных препаратов (АГЛП) в упрощенной для дальнейшей обработки форме с использованием электронных таблиц MS Excel 2013. На следующем этапе была использована методика ABC-анализа, применяемого в медицинских и фармацевтических организациях. Суммарное потребление АГЛП (по количеству упаковок) в каждом субъекте было взято за 100%, и внутри данной группы рассчитывались доли каждого международного непатентованного наименования (МНН) препарата. Расчет проводился до десятой доли процента (в связи с незначительным потреблением некоторых терапевтических групп). За основу взяты основные пять классов АГЛП, рекомендованные Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) в качестве стартовой и поддерживающей терапии ингибиторами ангиотен-

зинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистами кальция (АК), бета-адреноблокаторами (β -АБ), диуретиками [9,10].

Результаты

Структура потребления лекарственных препаратов в рамках закупок для государственных и муниципальных нужд (оказание лекарственной помощи в медицинских организациях и отпуск лекарственных препаратов «льготным» рецептам) в группе β -АБ представлена на рис. 1 [11–14]. Наиболее назначаемым препаратом оказался бисопролол. Доля его закупок за исследуемые 5 лет выросла в трех субъектах, за исключением Камчатского края. Причем, если в Республике Саха в 2016 г. частота применения β -АБ была высокой (суммарно их доля более 50%), то для Камчатского края их назначение менее характерно (суммарная доля 8%). Назначение метопролола также увеличилось в трех субъектах, а в Магаданской области и Республике Саха в 2016 г. он стал лидером. Интересным является тот факт, что в ЧАО доля препаратов атенолола достигает 4%, несмотря на то, что по параметрам блока β_2 -адренорецепторов препарат уступает другим представителям группы. Доли потребления остальных β -АБ, в том числе – наиболее селективного небиволола незначительны (<2%).

Диуретики являются одной из наиболее часто и длительно применяемых в клинической практике те-

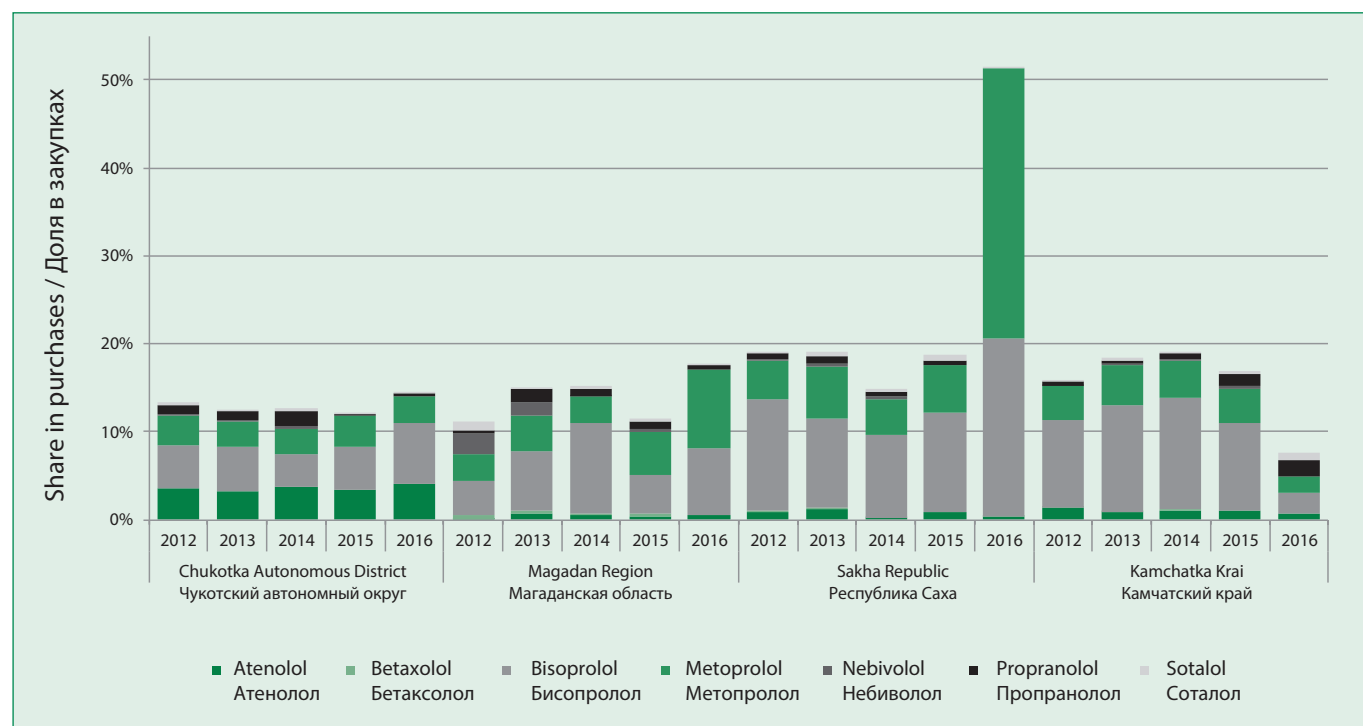


Figure 1. Structure of purchases of β -blockers in four subjects of the Far Eastern Federal District

Рисунок 1. Структура закупок β -адреноблокаторов в четырех субъектах ДФО

рапевтических групп АГЛП. Структура их государственных и муниципальных закупок за исследуемый период представлена на рис. 2 [11-14]. Значительные объемы диуретиков используются в Камчатском крае: в 2016 г. на данный класс препаратов приходилось более ¼ от закупок АГЛП (27%). Наименьшие показатели терапевтической группы в Республике Саха – 7,16%. Доли гидрохлоротиазида и торасемида за исследуемый период были незначительны (не более 2%), что может быть объяснено использованием их в виде компонентов фиксированных комбинаций. Относительно новый (зарегистрирован в РФ в 2010 г.) препарат эплеренон присутствовал в государственных и муниципальных закупках Камчатского края и Республики Саха. Доля фуросемида колеблется от 2-6% в ЧАО и Магаданской области (исключение – 2014 г.). Потребление данного МНН в Якутии и на Камчатке составляло более 6%, но в 2016 г. показатель превысил 10% в Камчатском крае. В государственных контрактах Республики Саха сведений о закупках фуросемида не представлено. Потребление спиролактона значительно колебалось в ЧАО – от 4 до 18%, и в Республике Саха от 9% до 3%, но было стабильным в Магаданской области и увеличилось в Камчатке. Доля индапамида повышалась в ЧАО и Магаданской области, но снизилась в Камчатском крае и в Якутии.

Структура использования АК в рамках закупок для государственных и муниципальных нужд представлена на рис. 3 [11-14]. В группе АК наиболее назна-

чаемым препаратом за исследуемый период времени был амлодипин. Доля его потребления колебалась в пределах 8% в трех субъектах ДФО, а в Республике Саха была максимальной (около 17% в 2015 г.).

Динамика потребления иАПФ представлена на рис. 4 [11-14]. Суммарный показатель долей иАПФ в 2016 г. в ЧАО составил 44%. Данный субъект является единственным, где максимальная доля закупок (до 37,5%) приходится на гидрофильно-липофильное пролекарство эналаприл. Доля лизиноприла и периндоприла была стабильной, и колебалась в незначительных пределах 5-10%. Доля потребления иАПФ в Магаданской области в 2016 г. составила 23%. Лидером в группе до 2016 г. был лизиноприл (17-21%), но в 2016 г. в процентном соотношении он уступил периндоприлу. В целом потребление эналаприла за исследуемый период времени снизилось. В Якутии доля закупок иАПФ в 2016 г. составила 27%. Лидером рынка являлся также лизиноприл, снизилось использование эналаприла и каптоприла, и в 2016 г. увеличились закупки периндоприла. Доля иАПФ в Камчатском крае в 2016 г. составила 41%. Потребление препаратов было стабильным за весь исследуемый период времени. Лидером в субъекте является гидрофильное лекарство лизиноприл.

Одной из наиболее динамично развивающихся терапевтических групп на фармацевтическом рынке являются БРА. Несмотря на это, в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препара-

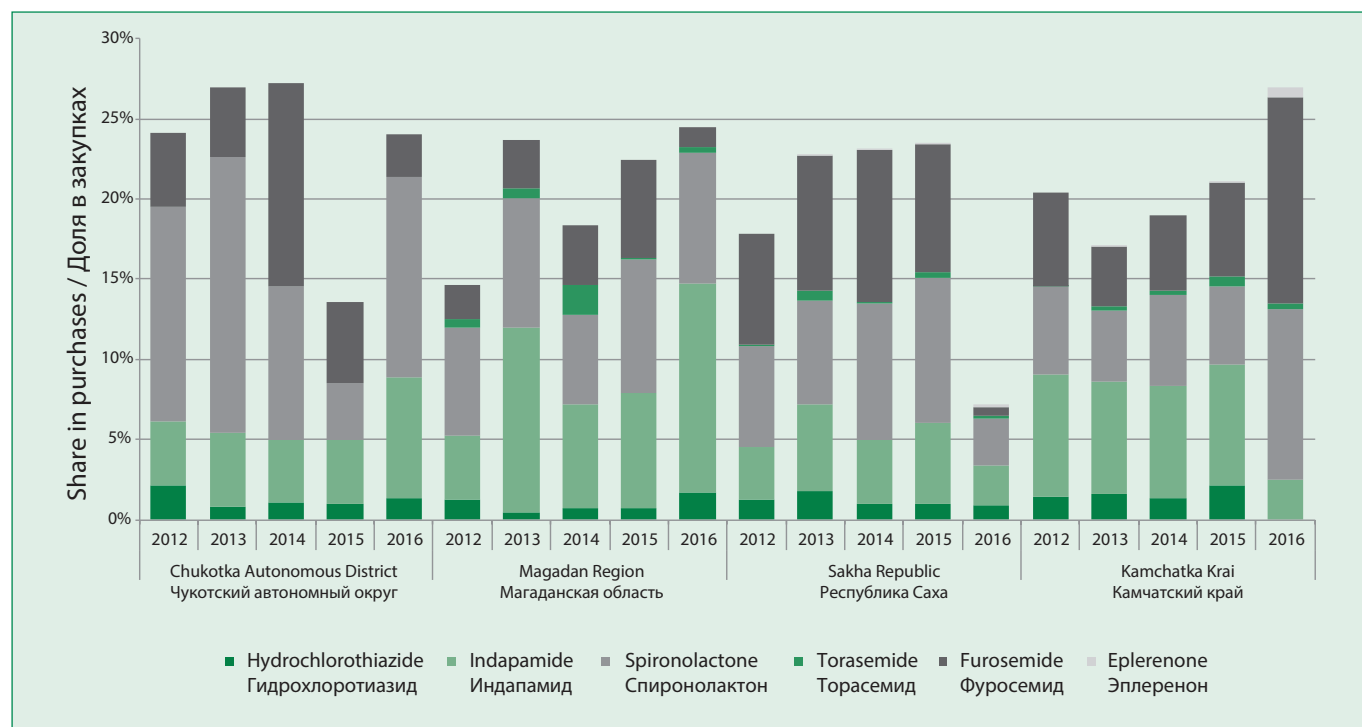


Figure 2. Structure of purchases of diuretics in four subjects of the Far Eastern Federal District

Рисунок 2. Структура закупок диуретиков в четырех субъектах ДФО

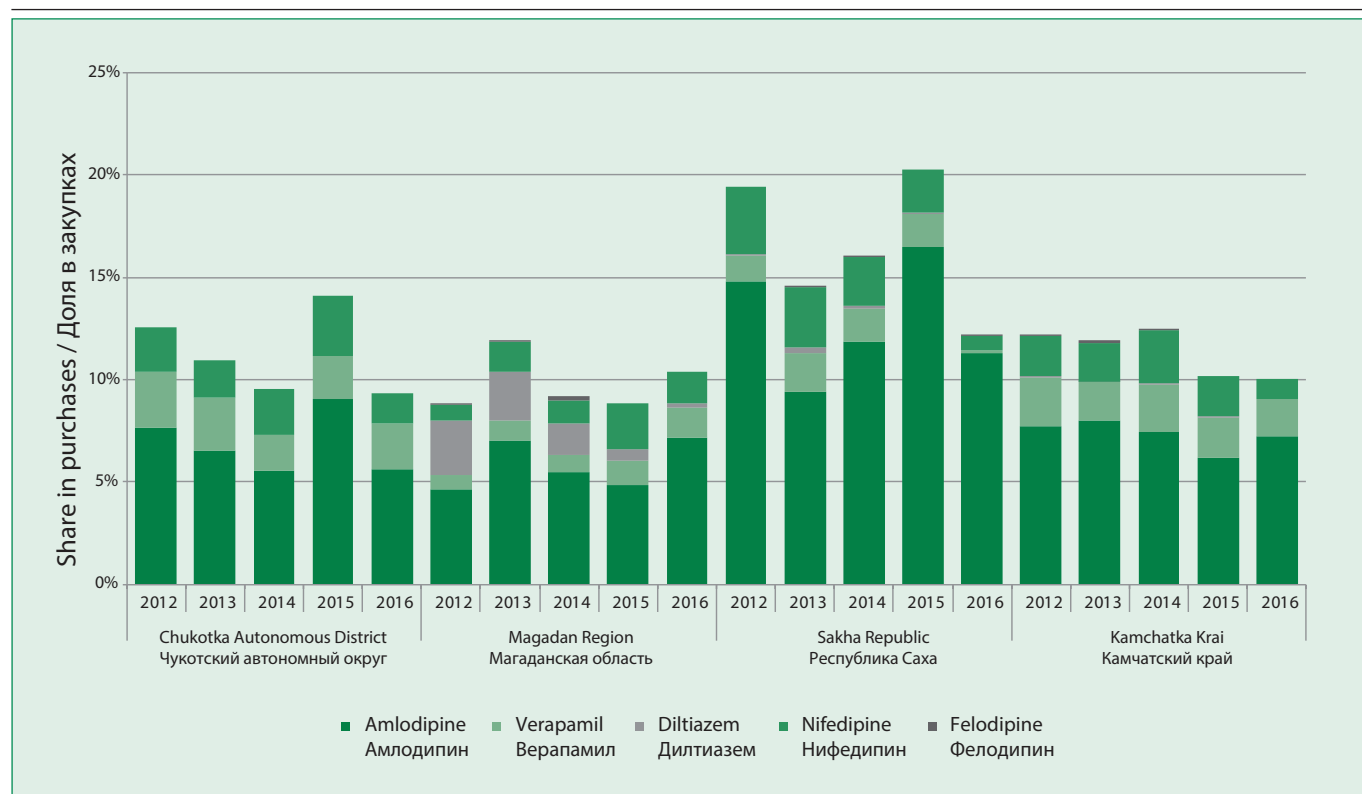


Figure 3. Structure of purchases of calcium channel blockers in four subjects of the Far Eastern Federal District
Рисунок 3. Структура закупок АК в четырех субъектах ДФО

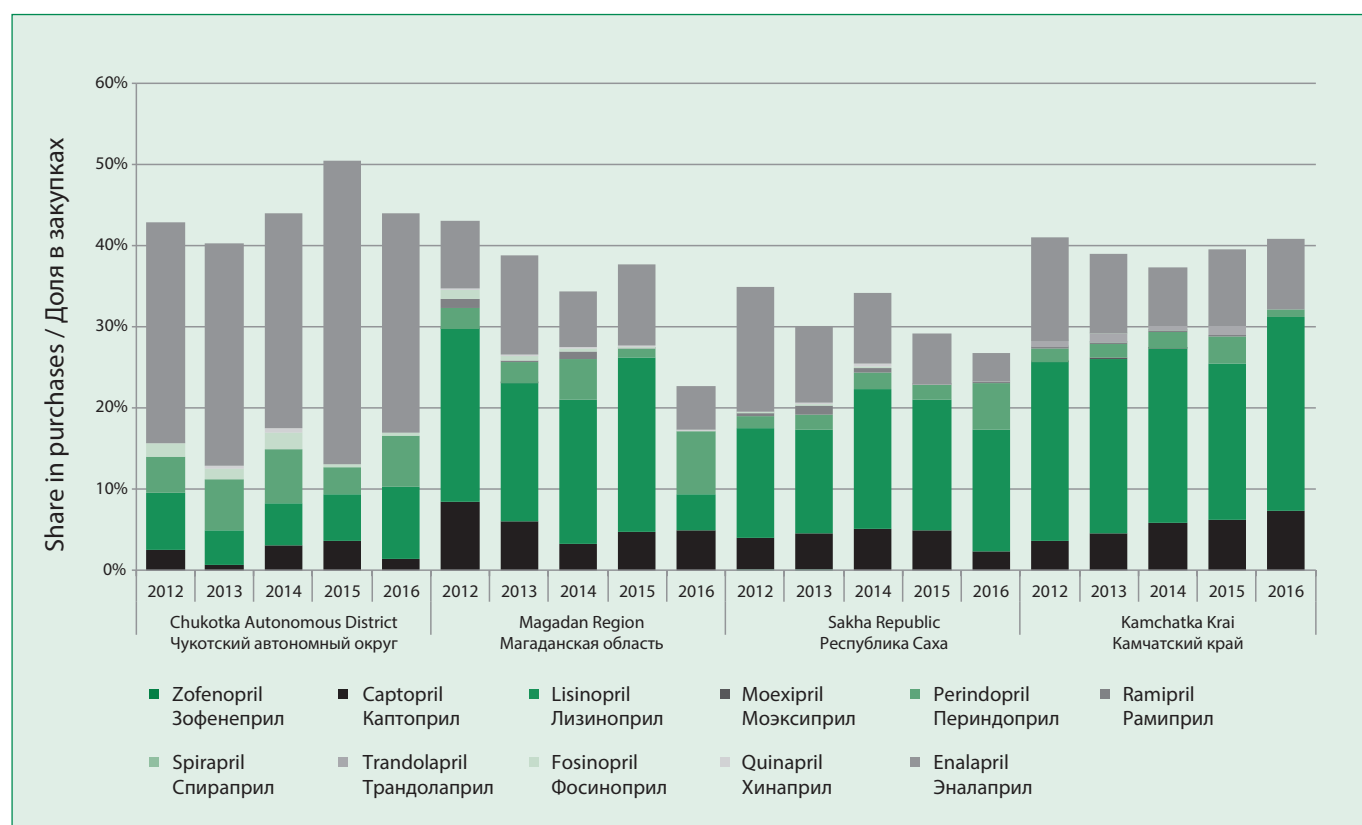


Figure 4. Structure of purchases of ACE inhibitors in four subjects of the Far Eastern Federal District
Рисунок 4. Структура закупок иАПФ в четырех субъектах ДФО

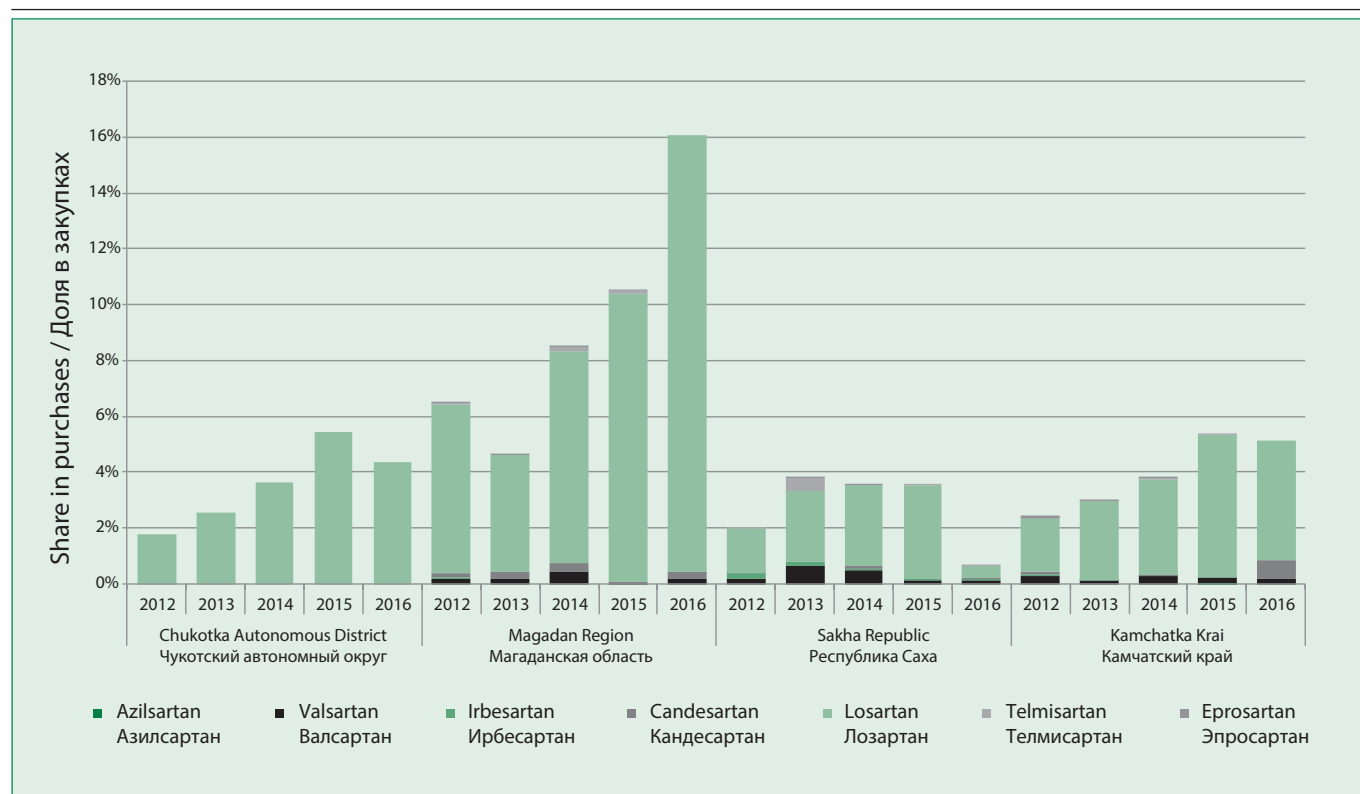


Figure 5. Structure of purchases of angiotensin receptor blockers in four subjects of the Far Eastern Federal District
Рисунок 5. Структура закупок БРА в четырех субъектах ДФО

тов (ЖНВЛП) в 2017 г. входило только одно МНН – лозартан. Динамика долей в государственных и муниципальных закупках представлена на рис. 5 [11-14]. Доля использования лозартана была максимальной в Магаданской области в 2016 г. (около 16%), в остальных субъектах показатель колеблется в пределах 3,5%-5%, со снижением в Камчатском крае и Республике Саха в 2016 г.

Обсуждение

Предпочтения специалистов при назначении АГЛП могут отличаться даже в соседних субъектах со сходными климатическими условиями, удаленностью, плотностью населения и организацией медицинской помощи. Разница в структуре закупок препаратов для государственных и муниципальных нужд может быть обусловлена заболеваемостью, различными предельными оптовыми и розничными надбавками к ценам, наличием широкого ассортимента препаратов, работой дистрибьюторов и компаний-производителей, обучением специалистов, особенностями или возможностью нетипичного течения заболевания и назначения препаратов через врачебную комиссию.

Полученные результаты в целом соответствуют данным исследования ПИФАГОР IV [15,16], где лидирующее место занимали иАПФ. По РФ в сравнении с 2002 г.

и 2008 г. относительная доля иАПФ продолжает уменьшаться – до 27,8% (против 40 и 33%, соответственно), что связано с увеличением доли класса БРА почти в 3 раза. Наибольшие доли в исследуемых терапевтических классах (по данным ПИФАГОР IV) у эналаприла (37%), лизиноприла (13%), бисопролола (64,4%), метопролола (15,6%), индапамида (50,2%), амлодипина (55,7%), лозартана (55,4%) [15,16]. В исследуемых субъектах ДФО наблюдается похожая ситуация, но с учетом региональных особенностей.

Наиболее применяемым терапевтическим классом в ЧАО являются иАПФ, лидирующая позиция принадлежит эналаприлу. Около четверти от закупок приходится на диуретики, наиболее часто назначается спиронолактон, что значительно отличается от исследования ПИФАГОР IV (доля которого по РФ составляла всего 6,8%) [15,16]. Сложившуюся ситуацию можно объяснить распространенностью не только артериальной гипертензии (АГ), но и хронической сердечной недостаточности. В структуре назначения β -АБ лидирует бисопролол, среди АК – амлодипин.

В Магаданской области около четверти от закупок АГЛП приходится на иАПФ, при этом лидерами группы являются периндоприл, лизиноприл, эналаприл, то есть, перераспределение долей отличается от

общероссийского. Для данного субъекта характерно наиболее частое использование БРА лозартан, и, соответственно, меньшая доля использования иАПФ. В группе диуретиков предпочтения отданы индапамиду, в группе АК – амлодипину, а среди β -АБ наиболее часто закупают метопролол (что также отличается от данных ПИФАГОР IV) [15,16].

Значительно отличаются подходы к терапии в Республике Саха, где более 50% закупок АГЛП приходится на β -АБ (метопролол, бисопролол). В группе иАПФ наиболее часто используют лизиноприл, в группе АК – амлодипин. При этом в группе диуретиков лидируют фуросемид и спиронолакон. Предпочтения специалистов могут быть объяснены высокой распространенностью не только АГ, но и ишемической болезни сердца (647,6 на 100 тыс населения при среднем показателе по ДФО 546,5 на 100 тыс населения). Предпочтения специалистов в отношении гидрофильных препаратов могут объясняться высокой частотой патологий печени в республике (показатель 451,5 на 100 тыс населения при среднем показателе по ДФО – 362,7 на 100 тыс населения).

Для Камчатского края характерно редкое использование β -АБ, лидер группы – бисопролол. Около четверти закупок было отдано на иАПФ – лизиноприл. В группе АК лидером являлся амлодипин, в классе БРА – лозартан. При этом среди диуретиков также наиболее часто закупается спиронолакон и фуросемид. Высокая частота использования гидрофильных иАПФ и, при этом, диуретиков может объясняться высокими показателями заболеваемости по всем ССЗ (на 24% выше среднего по РФ), и также – высоким показателем по ишемической болезни сердца (771 на 100 тыс населения при среднем показателе по ДФО – 561,6 на 100 тыс населения).

Перераспределение долей препаратов в структуре государственных и муниципальных закупок также может быть частично объяснено использованием фиксированных комбинаций [17-21].

Закключение

Таким образом, подходы к терапии АГ в четырех субъектах ДФО соответствуют действующим перечням ЖНВЛП, стандартам и рекомендациям ВНОК. Лидерами по показателю «доля от закупок АГЛП» на протяжении исследуемого периода времени остаются иАПФ. Различия в предпочтениях специалистов могут быть обусловлены высокой коморбидностью пациентов (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, патологии печени) в ЧАО, Республике Саха, Камчатском крае. Несмотря на результаты современных исследований, низкая доля закупок многих современных МНН (небиволол, сартаны, фелодипин, левамлодипин, лерканидипин, эплеренон, фиксированные комбинации) обусловлена отсутствием их в перечне ЖНВЛП (2017 г.).

После проведения анализа закупок монокомпонентных АГЛП для государственных и муниципальных нужд возникает необходимость исследования динамики в отношении фиксированных комбинаций для оценки перераспределения их долей, и в связи с рекомендацией ВНОК использования многокомпонентных препаратов, а также соответствия терапии АГ действующим стандартам на уровне конкретного региона. Результаты исследования можно использовать с целью дальнейшего совершенствования лекарственной помощи, обучения специалистов в области кардиологии, организации здравоохранения и фармации.

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

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

Благодарности. Авторы выражают признательность Амелиной Ирине Владимировне (к.ф.н., доцент, зав. кафедрой организации и экономики фармации ДВГМУ) за участие в проведении научной работы.

References / Литература

1. Demographic Yearbook of Russia. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России. М.: Росстат; 2017].
2. Incidence of all population of Russia in 2015. Statistical materials. Part I. Moscow: TSNIIOIZ; 2016. (In Russ.) [Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть I. М.: ЦНИИОИЗ; 2016].
3. Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIPH - Regular Treatment and Prevention - The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. *Kardiologiia*. 2007;5:58-66. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология. 2007;5:58-66].
4. Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIPH - Regular Treatment and Prevention - The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part II. *Kardiologiia*. 2007;11:30-9. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. Кардиология. 2007;11:30-9].
5. Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIPH - Regular Treatment and Prevention - The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part III. *Kardiologiia*. 2008;4:46-53. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;4:46-53].
6. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. 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., Деев А.Д. 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].
7. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;1:9-13. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;1:9-13].
8. Kalinina A.M., Boytsov S.A., Kushunina D.V. et al. Hypertension in the routine healthcare: Focus on the results of health check-up. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2017;1:6-16. (In Russ.) [Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В. и др. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная Гипертензия. 2017;1:6-16]. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16.
9. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;1:3-30. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю. Клинические рекомендации диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический Вестник. 2015;1:3-30].
10. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-38. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
11. IMS Health database. Analytics. Available at: <http://int.imshealth.com>. Checked by Feb 21, 2018. (In Russ.) [База данных IMS Health. Аналитика. Доступно на: <http://int.imshealth.com>. Проверено 21.02.2018].
12. The register of the contracts concluded by customers. Available at: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/contract/quicksearch/search.html>. Checked by Mar 07, 2018. (In Russ.) [Единая информационная система в сфере закупок. Реестр контрактов, заключенных заказчиками. Доступно на: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/contract/quicksearch/search.html>. Проверено 07.02.2018].
13. The order of the Government of the Russian Federation from 12/28/2016 of № 2885-р «About the approval of the list of vital and essential drugs for 2017». The Collection of the legislation of the Russian Federation, 1/9/2017; №2 (Part II); Art. 435. (In Russ.) [Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 N 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год». Собрание законодательства РФ, 09.01.2017; №2 (Часть II); ст. 435].
14. The order of Ministry of Health Russian Federation on November 9, 2012 №708n «About the approval of the standard of primary health care at primary arterial hypertension (hypertension)». *Russian Newspaper (special release)*. 07.06.2013; 122/1. (In Russ.) [Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)». Российская Газета (специальный выпуск). 07.06.2013; 122/1].
15. Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Sistemnye Gipertenzii*. 2015;12(3):11-8. (In Russ.) [Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). Системные Гипертензии. 2015;12(3):11-8].
16. Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III (poll of patients with AH). *Sistemnye Gipertenzii*. 2010;7(2):33-9. (In Russ.) [Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные Гипертензии. 2010;7(2):33-9].
17. Adasheva T.V., Zadiionchenko V.S., Fedorova I.V., Shakhrai N.B. Resistant vs uncontrolled arterial hypertension: management *Consilium Medicum*. 2017;19(5):20-5. (In Russ.) [Адашева Т.В., Задионченко В.С., Федорова И.В., Шахрай Н.Б. Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии. *Consilium Medicum*. 2017;19(5):20-5].
18. Morozova T.E., Yudin I.Yu. Triple combination in the treatment of hypertension - the real way to improve blood pressure control. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):8-12. (In Russ.) [Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии - реальный путь улучшения контроля артериального давления. *Consilium Medicum*. 2017;19(1):8-12].
19. Liventseva M.M. Combined therapy with diuretic and angiotensin-converting enzyme inhibitor in a new strategy for the treatment of hypertension. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika I Zdorov'e*. 2017;2(25):66-74. (In Russ.) [Ливенцева М.М. Комбинированная терапия диуретиком и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента в новой стратегии лечения артериальной гипертензии. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье*. 2017;2(25):66-74].
20. Baida A., Pozdnyakova O., Baida K., Peregodova L. Fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs for hypertension. *Vrach*. 2017;6:38-40. (In Russ.) [Байда А., Позднякова О., Байда К., Перегудова Л. Тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов при артериальной гипертензии. *Врач*. 2017;6:38-40].
21. Kartasheva Y.D., Vinogradov O., Zamyatin M. N. Fixed-dose drug combinations for blood pressure control. *Klinicheskaya Patofiziologiya*. 2017;23(1):32-9. (In Russ.) [Карташева Е.Д., Виноградов О.И., Замятин М.Н. Комбинированные препараты в лечении больных артериальной гипертензией. *Клиническая Патифизиология*. 2017;23(1):32-9].

About the Authors:

Mariia S. Soboleva – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of Pharmacy and Pharmacology, Far Eastern State Medical University
Ekaterina E. Loskutova – PhD (Pharmacy), Professor, Head of Chair of Management and Economics of Pharmacy, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Сведения об авторах:

Соболева Мария Сергеевна – к.б.н., доцент, кафедра фармации и фармакологии, ДВГМУ
Лоскутова Екатерина Ефимовна – д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Медицинский институт, РУДН

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению

Сергей Юрьевич Марцевич^{1*}, Наталья Петровна Кутишенко¹, Александр Васильевич Загребельный¹, Юлия Владимировна Лукина¹, Моисей Львович Гинзбург², Анна Валерьевна Фокина², Елена Викторовна Даниэльс², Александр Дмитриевич Деев¹

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

² Люберецкая районная больница №2. Россия, 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. В рамках регистра ЛИС-2 оценить отдаленный прогноз жизни больных, перенесших мозговой инсульт (МИ).

Материал и методы. В анализ включены 960 больных, госпитализированных по поводу МИ в 2009-2011 гг. в одну из больниц г. Люберцы. Первая оценка жизненного статуса проведена в 2012-2013 гг. через 2,8 [2,1; 3,5] года после выписки, повторная – в 2017 г. через 7-8 лет после выписки; медиана наблюдения 6,1 [6,9; 7,7] лет. Первичной конечной точкой была общая смертность. Оценка выживаемости выполнена с помощью построения кривых Каплана-Мейера.

Результаты. В конце наблюдения оставались в живых 300 больных, умерли 543 человека, жизненный статус 117 больных оставался неизвестен. Кривая Каплана-Мейера показала, что смертность была наиболее высокой в первый год после МИ, затем она стабилизировалась и оставалась практически неизменной до окончания периода наблюдения. Примерно через 8 лет наблюдения в живых осталось менее трети больных. Выявление причин смерти было в значительном числе случаев затруднено (в 52% случаев уточнить причину не удалось). МИ и другие цереброваскулярные заболевания, как причина смерти отмечены у 15% умерших, другие сердечно-сосудистые заболевания – у 18%, онкология – у 7%, травмы – у 4%. Такие причины смерти как острый инфаркт миокарда, заболевания легких или легочная эмболия составили в структуре смерти только по 2%. Отмечена тенденция к снижению доли повторного МИ как причины смерти по мере увеличения сроков наблюдения.

Закключение. Смертность больных, перенесших МИ, на протяжении всего срока наблюдения остается стабильно высокой: через 8 лет в живых осталось менее трети больных. В структуре основных причин смерти на отдаленном этапе наблюдения была смерть от МИ и сердечно-сосудистых заболеваний. Необходим анализ факторов, определяющих неблагоприятный исход в различные сроки после МИ.

Ключевые слова: инсульт, регистр, отдаленное наблюдение, смертность.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Фокина А.В., Даниэльс Е.В., Деев А.Д. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):260-265. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265

Registry of Acute Cerebral Circulatory Disorders LIS-2: New Data on Long-Term Follow-up

Sergey Yu. Martsevich^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Alexander V. Zagrebelnyy¹, Yulia V. Lukina¹, Moisey L. Ginzburg², Anna V. Fokina², Elena V. Daniels², Alexander D. Deev¹

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

² Lyubertsy District Hospital №2. Oktyabrskiy prospect, 338, Lyubertsy, 140006 Russia

Aim. To assess long-term outcomes in patients after acute stroke within LIS-2 registry.

Material and methods. 960 patients hospitalized in 2009-2011 due to acute stroke in one of the district hospitals of Lyubertsy town were included into analysis. The first assessment of the life status was carried out in 2012-2013 through 2.8 [2.1; 3.5] years after discharge, and a reassessment was in 2017 through 7-8 years after discharge; median follow-up 6.1 [6.9; 7.7] years. The primary endpoint was total mortality. Survival was assessed using the Kaplan-Meier curves.

Results. Only 300 patients were alive by the end of the follow-up, 543 patients died, and life status of 117 patients were unknown. Kaplan-Meier curves showed that mortality was the highest during the first year after stroke, and then it stabilized and remained unchanged till the end of the follow-up. Less than a third of patients were alive after 8 years of follow-up. The identification of causes of death was difficult in a significant number of cases (in 52% of cases the cause was unknown). Acute stroke and other cerebrovascular diseases, as causes of death, were found in 15% of deaths, other cardiovascular diseases – in 18%, oncological diseases – in 7%, injuries – in 4%. Such causes of death as acute myocardial infarction, pulmonary disease or pulmonary embolism accounted for only 2% in the structure of deaths. A trend towards decrease in the proportion of recurrent stroke as the cause of death was observed as the follow-up period increases.

Conclusion. Mortality rate of patients after acute stroke remains stably high throughout the follow-up period: after 8 years less than a third of patients were alive. Death from acute stroke and cardiovascular diseases prevailed among the main causes of death at a distant stage of observation. It is necessary to analyze the factors determining the long-term outcomes at different periods after the stroke.

Keywords: stroke, registry, long-term follow-up, mortality.

For citation: Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Fokina A.V., Daniels E.V., Deev A.D. Registry of Acute Cerebral Circulatory Disorders LIS-2: New Data on Long-Term Follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):260-265. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-260-265

Received / Поступила: 06.04.2018

Accepted / Принята в печать: 10.04.2018

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

Мозговой инсульт (МИ) стойко занимает одно из ведущих мест в структуре смертности во всех развитых странах. В некоторых странах показатели смертности от МИ выше, чем от ишемической болезни сердца (ИБС), например, в Южной Корее, но в большинстве стран смертность от МИ уступает показателям смертности от ИБС, а в структуре смертности в США не так давно она переместилась на пятое место [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. смертность от инсульта составила 11,8% от общего числа смертей во всем мире, что вывело инсульт на вторую позицию среди ведущих причин смертности, оставив лидирующее положение смертности от ИБС (14,8%) [1]. Кроме того, МИ остается третьей по распространенности причиной инвалидности (4,5% от т.н. DALYs (disability-adjusted life-years) или потерянных лет «здоровой» жизни), пропустив вперед по этому показателю ИБС (6,1%). В целом подтверждаются данные предыдущих наблюдений о значительном увеличении бремени инсульта в мире за последние два с половиной десятилетия, особенно – в развивающихся странах, а также о существенных географических различиях, при этом самые высокие показатели DALYs и смертности от МИ наблюдались в России и восточноевропейских странах [2]. Наша страна по показателям смертности от МИ стойко занимает одно из первых мест в мире. По данным Демографического ежегодника России за 2017 г. смертность от цереброваскулярных заболеваний в нашей стране составила 190,8 человек на 100000 населения, что почти в десять раз превышает аналогичные показатели для таких стран как Франция, Швейцария или Норвегия [3].

Не менее серьезным является прогноз жизни у выживших после МИ больных. Ранее проведенные когортные исследования с длительным (не менее 5 лет наблюдением) в странах с высоким уровнем экономического развития продемонстрировали близкие по значению результаты: через пять лет после МИ половина пациентов умирает, а треть пациентов становятся инвалидами [4-6]. Как известно, наиболее объективную информацию о течении и исходах МИ дают регистры [7, 8]. В мире существует большое количество регистров МИ с достаточно длительными сроками наблюдения, однако, как правило, они не превышают пяти лет. Российский регистр МИ ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) включал больных, у которых МИ произошел в 2009-2011 гг. В уже опубликованных данных по отдаленному наблюдению медиана наблюдения за больными, с которыми удалось установить повторный контакт, составила 2,8 (2,1; 3,5) года [9, 10]. Недавно была получена и проанализирована информация о более длительном наблюдении за

этими пациентами: медиана наблюдения составила 6,9 (6,1; 7,7) лет. В настоящей публикации приводятся основные данные о смертности больных и ее причинах за этот период, в дальнейших публикациях будет представлен более подробный анализ факторов, определивших отделенный прогноз жизни больных.

Материал и методы

Протокол регистра ЛИС-2 был подробно описан ранее [11]. В этот регистр были включены 960 больных, госпитализированных в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с МИ с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. У всех больных диагноз МИ был подтвержден в стационаре, и этот МИ был определен как референсный. Далее 753 больных, выписанных из стационара (в стационаре умерли 207 больных), были взяты под длительное наблюдение (Контакт 1). В 2013 г. была проведена работа по оценке статуса пациентов: поиск больных и вызов выживших больных в поликлинику по месту жительства (контакт 2; рис. 1). К этому моменту у 688 из 753 выписанных из стационара больных был установлен статус (237 умерли, 451 были живы), судьбу 65 больных на тот момент выяснить не удалось.

В 2017 г. была выполнена работа по установлению телефонного контакта (контакт 3) со всеми больными, которые были живы на этапе 2-го контакта (n=451), а также с 65 больными, статус которых в 2013 г. определить не удалось. Если с помощью телефонного контакта не удавалось связаться с пациентом или его родственниками, то информацию о статусе пациента получали от участковых врачей поликлиник, где наблюдался пациент. В случае отсутствия информации в поликлинике делался запрос в ЗАГС с целью исключения факта смерти у пациентов с неизвестным жизненным статусом.

Первичной конечной точкой в исследовании была общая смертность больных.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета SAS ver. 9.2. (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Данные, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными показателями, в процентах. Оценка выживаемости была проведена с помощью построения кривых Каплана-Мейера.

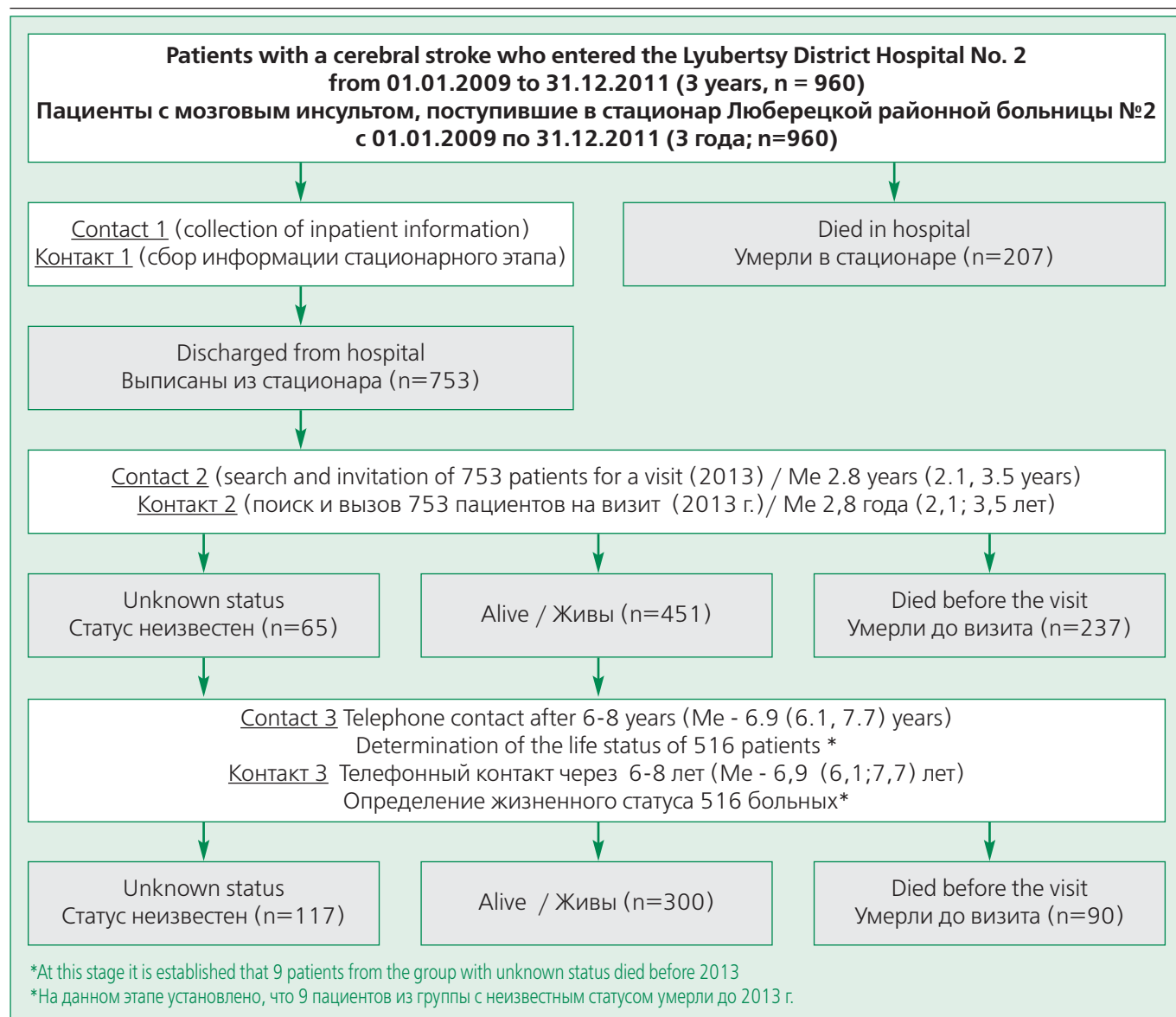


Figure 1. Scheme of the LIS-2 observational study

Рисунок 1. Схема наблюдательного исследования ЛИС-2

Результаты

При проведении контакта 3 удалось установить жизненный статус 390 больных: из них 300 пациентов были живы, 90 – умерли, кроме того, на этом этапе удалось установить судьбу 9 больных, статус которых во время 2-го контакта был неизвестен: эти пациенты умерли до 2013 г. Таким образом, в регистре ЛИС-2 на этапе контакта 3 не удалось установить жизненный статус только у 117 больных, т.е. у 12,2% от всех включенных в регистр пациентов.

На рис. 2 приводятся данные об общей выживаемости больных за весь период наблюдения, начиная с поступления в стационар по поводу референсного МИ, и заканчивая последним контактом с больным (или его родственниками) через 6-8 лет, оцененные с помощью кривой Каплана-Мейера. Видно, что смертность была наиболее высокой в первый год после МИ,

в дальнейшем она стабилизировалась, оставаясь на достаточно высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Через 8 лет наблюдения в живых осталось менее трети больных.

На всех этапах наблюдения не было выявлено различий по частоте смертельных событий между мужчинами и женщинами (рис. 3).

Анализ причин смерти оказался затруднительным, так как на всех этапах наблюдения (кроме нахождения в стационаре) примерно в половине случаев причины смерти оставались неизвестными (рис. 4). Тем не менее, при контакте 2 (в среднем через 2,8 лет после референсного МИ) доля повторных МИ как причины смерти составляла по крайней мере 27%, в то же время при контакте 3 (через 6-8 лет после референсного МИ) она снизилась до 15%.



Figure 2. Kaplan-Meier curve for total mortality in patients in the LIS-2 observational study

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, отражающая общую смертность больных в наблюдательном исследовании ЛИС-2

Обсуждение

Регистр МИ ЛИС-2 на сегодняшний день является регистром с одним из самых длительных сроков отделенного наблюдения; в нашей стране проспективные регистры с подобным сроком наблюдения на сегодняшний день отсутствуют. Исследование позволило отследить данные об общей смертности в сроки от 6 до 8 лет после перенесенного референсного МИ.

Необходимо отметить, что установление жизненного статуса больных, особенно, на отдаленных сроках наблюдения, оказалось крайне непростой задачей. Тем не менее, в результате активного поиска нам уда-

лось отследить судьбу более чем 85% включенных в регистр больных, и жизненный статус остался неизвестным всего для 12,2% больных. Это оказалось существенно меньше, чем в ряде зарубежных регистров с длительным сроком наблюдения. Так, в регистре МИ, проводившемся в Гане, доля больных с неустановленным статусом составила 28,2% [12]. Нельзя исключить, что дальнейший поиск при планируемом контакте 4 (еще через 2-3 года) позволит уточнить исходы болезни у некоторых больных, судьбу которых не удалось выяснить при контактах 2 и 3. Тем не менее, доля больных с неустановленным статусом оказалась невысокой и в этом анализе, что дает право считать, что полученная кривая смертности отражает реальную ситуацию в том регионе, где проводилось исследование.

Если сравнить полученные нами данные о смертности больных, перенесших МИ, с данными, полученными в ряде зарубежных регистров (правда, с меньшим сроком наблюдения), то можно отметить, что в регистре ЛИС-2 были зафиксированы существенно более высокие показатели смертности [12]. Так, по данным регистра МИ, проводившегося в Бразилии [13], доля выживших через 5 лет составляла более 60%, по данным регистра ЛИС-2 в эти же сроки были живы менее 40% больных.

Еще более трудной задачей оказалось установление причины смерти больных. Примерно в половине случаев, констатируя факт смерти, мы не могли установить ее причину: в настоящее время в документах, которые остаются на руках у родственников, т.е. в сви-

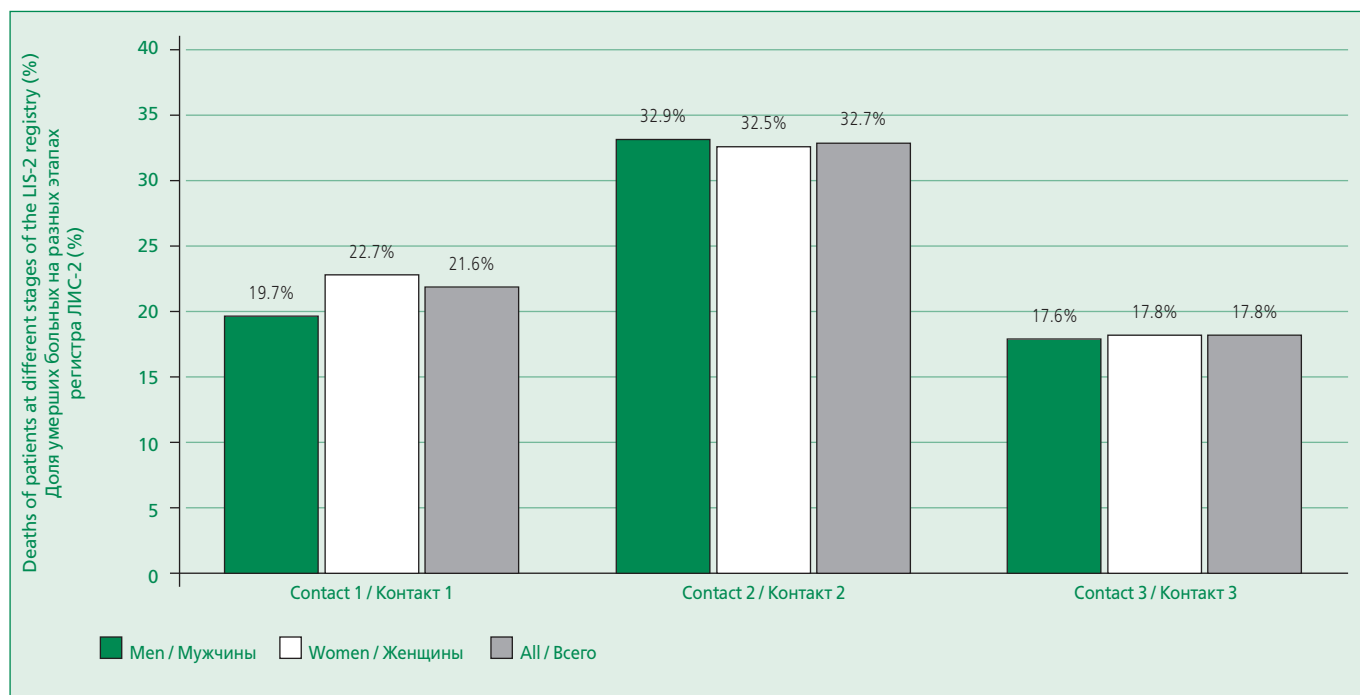


Figure 3. The proportion of deceased men and women at different stages of long-term follow-up in the LIS-2 registry

Рисунок 3. Доля умерших мужчин и женщин на разных этапах отдаленного наблюдения в регистре ЛИС-2

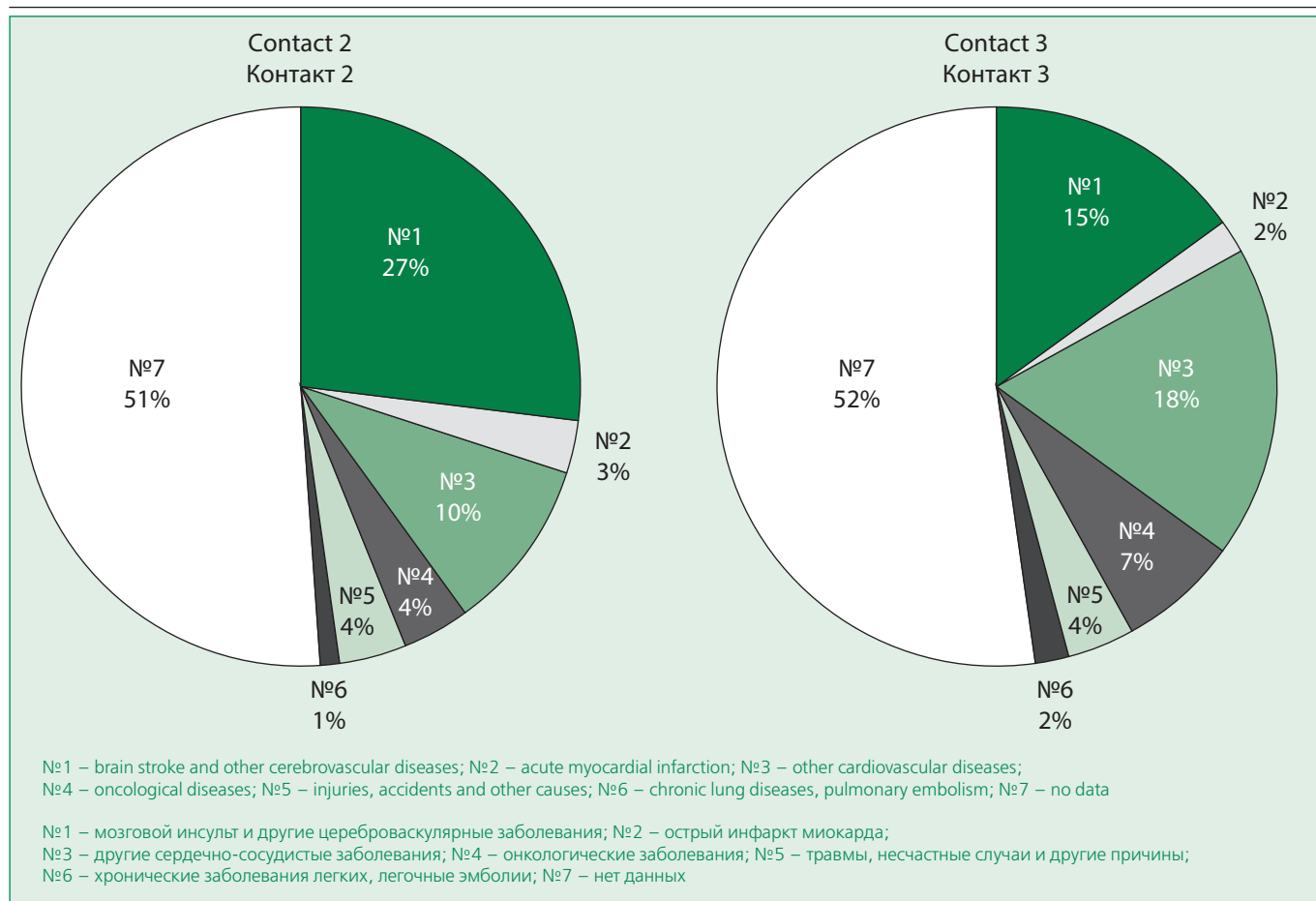


Figure 4. The main causes of death of patients from the LIS-2 registry at different stages of follow-up
Рисунок 4. Основные причины смерти пациентов регистра ЛИС-2 на разных этапах наблюдения

детельстве о смерти нет данных о причинах смерти. Именно поэтому первичной конечной точкой исследования ЛИС-2 была определена общая смертность больных. К сожалению, нельзя не упомянуть о других реально существующих проблемах: регистрация большинства случаев смерти лиц старшего возраста, умерших вне стационара, без вскрытия, отсутствие единых подходов к выбору первоначальной причины смерти и ее кодированию, сложившиеся в регионах различия по заполнению медицинских свидетельств о смерти (Форма N 106/у-08) [14].

Тем не менее, при анализе причин смертности обращает на себя внимание снижение доли повторного МИ (почти в 2 раза) при отдаленных сроках наблюдения (6-8 лет) по сравнению с данными, полученными при меньших сроках наблюдения (2-4 года). В дальнейших публикациях будет представлен более детальный анализ факторов, влияющих на исходы МИ в различные сроки наблюдения, и дифференцирован их вклад в показатели общей смертности больных.

Закключение

Таким образом, в рамках регистра МИ ЛИС-2 удалось проследить прогноз жизни в достаточно отдаленные сроки после референсного МИ (6-8 лет). Смертность больных на протяжении всего срока наблюдения оставалась стабильно высокой, через 8 лет в живых осталось около четверти больных. Необходим дальнейший анализ полученных результатов с целью выяснения основных неблагоприятных прогностических факторов и поиска средств для борьбы с ними.

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. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
 2. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
 3. The Demographic Yearbook of Russia - 2017. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России - 2017. М.: Росстат; 2017].
 4. Feigin V.L., Barker-Collo S., Parag V., et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75(18):1597-607. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fb44b3.
 5. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J., et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(9):2080-6.
 6. Luengo-Fernandez R., Paul N.L.M., Gray A.M., et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013;44(10):2854-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001584.
 7. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology. Basic rules for conducting and real opportunities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1): 4-9].
 8. Hsieh C-Y, Wu D.P., Sung S-F. Registry-based stroke research in Taiwan: past and future. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018004. doi: 10.4178/epih.e2018004.
 9. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Suvorov A. Yu., Ginzburg M. L. Evaluation of longterm outcomes after stroke: results of the LIS-2 registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14(6):48-51. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург М.Л. Оценка отдаленных результатов наблюдения за пациентами, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения: результаты регистра ЛИС-2. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(6):48-51]. doi: 10.15829/1728-8800-2015-6-48-51
 10. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.V., Zagrebelnyy A.V., Ginzburg M.L., Deev A.D. The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):51-5. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Деев А.Д. Основные факторы, влияющие на отдаленные исходы заболевания у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: результаты исследования ЛИС-2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):51-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-51-55.
 11. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):18-24].
 12. Sarfo F.S., Akassi J., Kyem G., et al. Long-Term Outcomes of Stroke in a Ghanaian Outpatient Clinic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(4):1090-1099. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.017.
 13. Cabral N.L., Nagel V., Conforto A.B., et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *Int J Stroke*. 2018;174749301876390. doi: 10.1177/1747493018763906.
 14. Samorodskaya I.V., Andreev E.M., Zaratyants O.V., et al. Cerebrovascular disease mortality rates in the population over 50 years of age in Russia and the USA over a 15-year period. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(2):15-24. (In Russ.) [Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2017;9(2):15-24]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-15-24
- About the Authors:*
- Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine
- Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
- Alexander V. Zagrebelnyy** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine
- Yulia V. Lukina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Moisey L. Ginzburg** – MD, PhD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2
- Anna V. Fokina** – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2
- Elena V. Daniels** – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2
- Alexander D. Deev** – PhD (Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine
- Сведения об авторах:*
- Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ
- Кутишенко Наталья Петровна** – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ
- Загребельный Александр Васильевич** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ
- Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ
- Гинзбург Моисей Львович** – д.м.н., зав. кардиологическим отделением, Люберецкая районная больница №2
- Фокина Анна Валерьевна** – врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Люберецкая районная больница №2
- Даниэльс Елена Викторовна** – врач-кардиолог, кардиологическое отделение, Люберецкая районная больница №2
- Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., зав. лабораторией биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

Лечение окклюзии внутренней сонной артерии с использованием проксимальной системы церебральной протекции и ее влияние на динамику артериального давления. Клинический случай

Фирдавс Баходурович Шукуров^{1*}, Дарья Сергеевна Чигидинова¹,
Елена Сергеевна Булгакова¹, Борис Александрович Руденко¹,
Татьяна Васильевна Творогова², Артем Сергеевич Шаноян¹,
Оксана Михайловна Драпкина¹

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

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

Согласно отчету Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2016 г. от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) умерло около 200 тыс человек. ОНМК считается главной причиной инвалидизации населения, нанося огромный экономический ущерб стране. Одной из самых частых причин возникновения ишемического инсульта служит атеросклероз ветвей дуги аорты. Наиболее часто встречаемая локализация атеросклеротических бляшек – экстракраниальный отдел сонных артерий – бифуркация общей сонной артерии (ОСА), устья ОСА и внутренней сонной артерии (ВСА). Реканализация окклюзии ВСА до недавнего времени была неразрешимой задачей для интервенционной хирургии из-за большого риска дистальной эмболизации. Внедрение в практику систем проксимальной церебральной протекции, обеспечивающих полное прекращение кровотока по бассейну целевой сонной артерии на момент оперативного вмешательства, позволило минимизировать интраоперационные осложнения, и может стать переломным моментом в лечении данных пациентов. Стоит отметить, что данную процедуру необходимо проводить только у больных с клиническими проявлениями стено-окклюзирующего поражения каротидного русла. Дополнительным преимуществом эндоваскулярной методики у некоторых пациентов является гипотензивный эффект стентирования каротидного бассейна вследствие воздействия на барорецепторы каротидного сплетения путем баллонной ангиопластики, что приводит к рефлекторному снижению артериального давления. Этот эффект диктует необходимость детального изучения патофизиологических механизмов, тщательного отбора пациентов и коррекции предоперационной подготовки к каротидному стентированию. Данное клиническое наблюдение служит иллюстрацией того, что адекватная оценка факторов риска интраоперационных осложнений позволяет добиться максимально эффективных результатов эндоваскулярного лечения.

Ключевые слова: окклюзия внутренней сонной артерии, каротидное стентирование, проксимальная система церебральной протекции, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Шукуров Ф.Б., Чигидинова Д.С., Булгакова Е.С., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Шаноян А.С., Драпкина О.М. Лечение окклюзии внутренней сонной артерии с использованием проксимальной системы церебральной протекции, и ее влияние на динамику артериального давления. Клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):266-271. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-266-271

Treatment of Internal Carotid Artery Occlusion Using Proximal Cerebral Protection Device and its Effect on the Blood Pressure Dynamics. Clinical Case

Firdavs B. Shukurov^{1*}, Daria S. Chigidinova¹, Elena S. Bulgakova¹, Boris A. Rudenko¹, Tatiana V. Tvorogova², Artem S. Shanoyan¹, 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

In 2016, according to the Ministry of Health of the Russian Federation, about 200 thousand people died from stroke. Strokes are considered as the main cause of disability of the population, causing huge economic damage to the country. One of the most common causes of ischemic stroke is atherosclerosis of the branches of the aortic arch. The most common localization of atherosclerotic plaques is the extracranial section of the carotid arteries – bifurcation and ostium of the common carotid artery and the internal carotid artery. Recanalization of occlusion of the internal carotid artery until recently was an insoluble task for interventional surgery due to the high risk of distal embolization. The invention and use of the proximal cerebral protection device, which ensure the complete cessation of blood flow, has changed the situation. Effect of carotid revascularization on arterial hypertension, due to the effect on the baroreceptors of the carotid plexus by balloon angioplasty, which leads to a reflex decrease in arterial pressure, is an additional advantage of the endovascular technique in some cases. This effect requires further study. One also needs to pay careful attention to the diagnosis and imaging of carotid artery lesions before procedure. This clinical case is the illustration that an adequate assessment of the risk factors for intraoperative complications allows to achieve maximum results of endovascular treatment.

Keywords: occlusion of the internal carotid artery, carotid artery stenting, proximal cerebral protection system, hypertension.

For citation: Shukurov F.B., Chigidinova D.S., Bulgakova E.S., Rudenko B.A., Tvorogova T.V., Shanoyan A.S., Drapkina O.M. Treatment of Internal Carotid Artery Occlusion Using Proximal Cerebral Protection Device and its Effect on the Blood Pressure Dynamics. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):266-271. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-266-271

Received / Поступила: 25.09.2017

Accepted / Принята в печать: 17.10.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
fshukurov@nrcpm.ru

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире. Рост распространенности сосудистых заболеваний обуславливает увеличение частоты развития острых нарушений мозгового и коронарного кровообращения [1, 2].

Согласно отчету Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2016 г. заболевания сердечно-сосудистой системы явились основной причиной смертности, и составили 55% от общего количества умерших. На долю острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) пришлось 17% от общего количества смертей (около 200 тыс человек в год). ОНМК считается главной причиной инвалидизации населения, нанося огромный экономический ущерб стране.

Одной из самых частых причин возникновения ишемического инсульта служит атеросклероз ветвей дуги аорты [3-5]. Наиболее часто встречаемая локализация атеросклеротических бляшек – экстракраниальный отдел сонных артерий – бифуркация общей сонной артерии (ОСА), устья ОСА и внутренней сонной артерии (ВСА). Интракраниальные поражения церебральных артерий обнаруживаются в 4 раза реже [6]. Также доказана корреляция степени сужения просвета ВСА с риском развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта. Интересным является и то, что риск развития инсульта повышается при прогрессировании стенозирующего поражения как у пациентов с клинически симптомными стенозами ВСА, так и у пациентов с асимптомными стенозами ВСА [7-9]. Симптомными считаются те атеросклеротические поражения, которые приводили к ОНМК, ТИА, либо к преходящей слепоте (amaurosis fugax) в течение последних 6 мес.

Проблема лечения стенозирующего атеросклероза сонных артерий как способа профилактики ишемических инсультов является одной из самых актуальных в современной медицине.

Долгое время каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) считалась «золотым стандартом» в лечении стенозирующего поражения каротидных артерий, однако с развитием технологий и широким внедрением в клиническую практику эндоваскулярных методов лечения на смену КЭЭ приходит каротидная ангиопластика со стентированием (КАС).

Обязательное применение систем протекции от церебральной эмболизации во время эндоваскулярной процедуры позволило снизить риск микроэмболии дистального русла церебральных артерий при стентировании и добиться уровня острых осложнений, сопоставимого с операцией эндартерэктомии. Благодаря таким исследованиям, как CAVATAS [10],

SAPHIRE [11] и CREST эндоваскулярная хирургия завоевала еще большее влияние и полностью разрушила стереотип о «золотом стандарте» каротидной эндартерэктомии в лечении пациентов со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий [12].

Нерешенной проблемой современной эндоваскулярной хирургии каротидного бассейна является лечение пациентов с наличием симптомного окклюдированного поражения ВСА. Долгое время данная когорта пациентов была лишена возможности хирургической реваскуляризации из-за высокого риска интраоперационных осложнений, связанных с эмболизацией артерий головного мозга частицами атеросклеротического дебриса в момент проведения реканализации. Внедрение в практику проксимальных систем церебральной протекции, обеспечивающих полное прекращение кровотока по бассейну целевой сонной артерии на момент оперативного вмешательства, позволило добиться минимальных интраоперационных осложнений и расширить перечень показаний к эндоваскулярной реваскуляризации каротидных артерий [13].

Дополнительное преимущество имплантации стента, которое игнорируется и не изучается должным образом, – стойкое снижение артериального давления (АД) у определенной группы пациентов (исходя из нашего опыта – порядка 15%) после процедуры, вследствие воздействия на барорецепторы каротидного сплетения [14-16]. При выполнении дилатации и стентирования ВСА происходит ремоделирование стенки сосуда с расширением внешнего диаметра, что приводит к активации барорецепторов и рефлекторному снижению артериального давления [14]. Согласно отдаленным результатам исследования CREST смертность от любых видов инсульта в течение 4-х летнего периода наблюдения после каротидного стентирования составляет 13,3%, после каротидной эндартерэктомии – 15% ($p < 0,05$) [17]. Эти данные требуют дополнительного анализа, поскольку снижение АД после эндоваскулярной процедуры может внести вклад в снижение риска развития инсульта.

Ниже приводим клинический пример выполненного в рентгенхирургическом отделении НМИЦ ПМ эндоваскулярного лечения окклюзии ВСА с использованием проксимальной системы церебральной протекции, и ее влияние на динамику артериального давления.

Клинический случай

Пациент Ж., 60 лет, поступил в неврологическое отделение с жалобами на слабость в левых руке и ноге, ощущение онемения левой ноги, шаткость походки, нарушение речи. Из анамнеза известно, что пациент более 5 лет страдает артериальной гипертонией (АГ;

на фоне многокомпонентной терапии среднее АД при самостоятельном измерении утром и вечером на протяжении 7 дней до процедуры составило 145/80 мм рт.ст.). За год до госпитализации пациент перенес инфаркт головного мозга в теменно-затылочной области справа с клиникой левостороннего гемипареза, на фоне консервативной терапии – уменьшение симптоматики. Также периодически отмечает кратковременную потерю зрения, последний эпизод за 2 нед до госпитализации.

По результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брахиоцефальных артерий за 2 мес до настоящей госпитализации определялся стеноз устья правой ВСА до 80%.

При магнитной резонансной томографии (МРТ) головного мозга в режиме DWI выявлялись постинсультные изменения в теменно-затылочной области справа размерами 40×34×25 мм, мелкие сосудистые очаги, асимметрия полушарий мозга.

При селективной ангиографии брахиоцефальных артерий выявлено: окклюзия правой ВСА от устья, протяженностью около 20 мм, постокклюзионные отделы без значимого атеросклеротического поражения (рис. 1). Интракраниальные отделы кровоснабжаются из бассейна левой сонной артерии по Вилизиеву кругу.

Учитывая регулярные ТИА, а также подходящие для эндоваскулярной реваскуляризации анатомо-морфологические характеристики поражения ВСА (непротяженная окклюзия давностью менее 2 мес, учитывая несоответствие данных УЗДС и ангиографии, а также интактное состояние постокклюзионных сег-

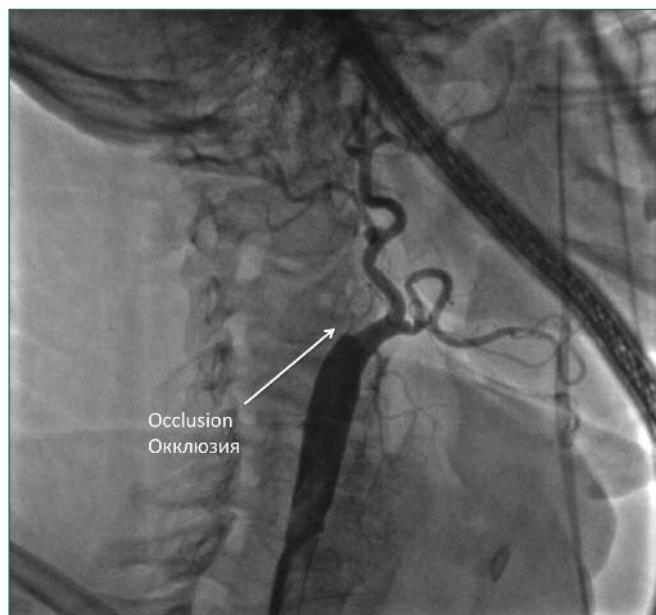


Figure 1. Occlusion of the right internal carotid artery
Рисунок 1. Окклюзия правой внутренней сонной артерии от устья

ментов правой ВСА), было принято решение о проведении ангиопластики со стентированием правой ВСА с использованием системы проксимальной защиты головного мозга.

Операция проводилась правым феморальным доступом. Дистальный баллон системы позиционирован на расстоянии 1 см дистальнее бифуркации в проксимальный отдел наружной сонной артерии (НСА). Проксимальный баллон системы позиционирован в дистальном отделе ОСА. Последовательно произведено введение рентгенконтрастного препарата под давлением в дистальный (в НСА) и проксимальный (в ОСА) баллоны системы. На контрольной съемке визуализирована остановка кровотока и стаз контрастного вещества между баллонами в бассейне правой ОСА (рис. 2).

Проводник был проведен за зону окклюзии в правой ВСА. Выполнена реканализация окклюзии баллонным катетером d=3L=20 мм инфляцией 14 атм (рис. 3). В область остаточного стеноза позиционирован и имплантирован самораскрывающийся каротидный стент с «закрытой ячейкой» d=8-6L=40 мм. Выполнена постдилатация стентированного сегмента баллонным катетером d=6L=20 мм инфляцией 8 атм. Проводник удален. Через систему церебральной протекции проведена аспирация 60 мл крови с отделе-

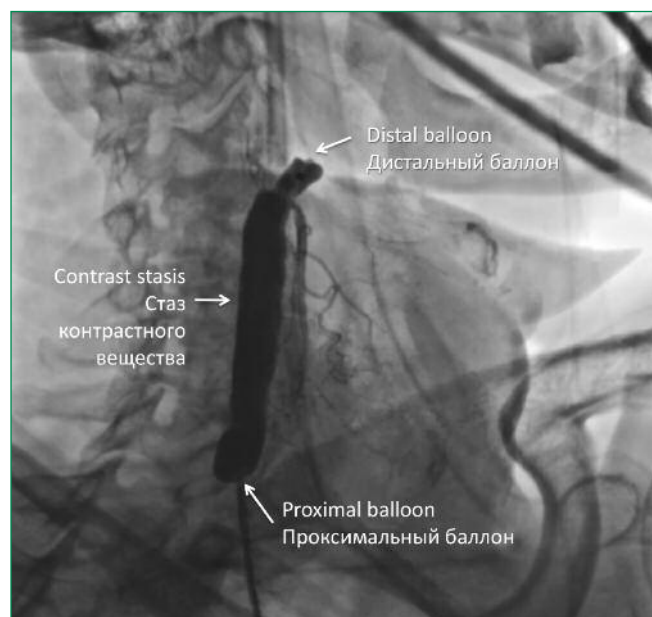


Figure 2. Balloon dilatation of the common carotid artery
Рисунок 2. Баллонная дилатация общей сонной артерии

The distal (in the external carotid artery) and the proximal (in the common carotid artery) balloons of the system are successively dilated. Stasis of contrast agent in the common carotid artery is visualized

Последовательно дилатированы дистальный (в наружной сонной артерии) и проксимальный (в общей сонной артерии) баллоны системы. На контрольной съемке визуализирован стаз контрастного вещества в бассейне общей сонной артерии

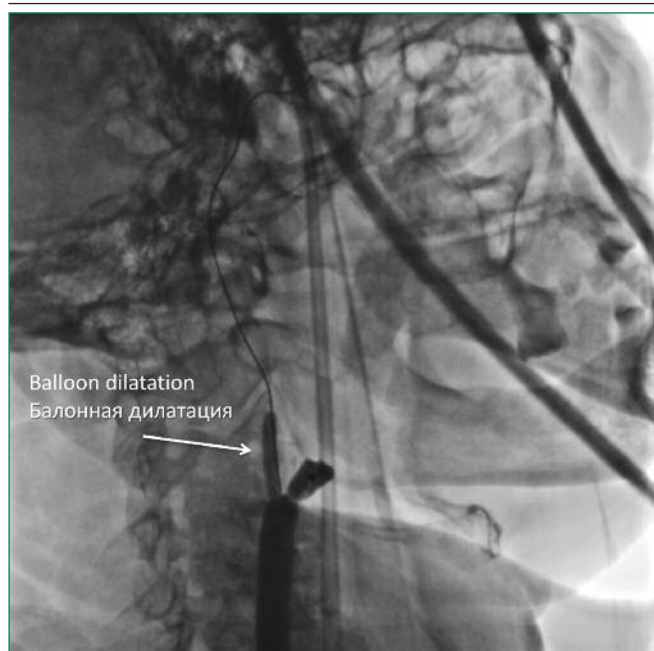


Figure 3. Recanalization of occlusion with a balloon catheter

Рисунок 3. Реканализация окклюзии баллонным катетером

нием атеросклеротического дебриса до получения «чистой» крови. За время процедуры сохранялся стаз крови в ограниченном баллонами пространстве. Поочередно произведено снижение давления в дисталь-

ном и проксимальном баллонах системы, антеградный кровоток по правой ВСА восстановлен.

Общее время «выключения» правой ОСА составило 12 мин. На контрольной съемке стент позиционирован правильно, полностью расправлен, остаточного стеноза нет, признаков краевой диссекции нет (рис. 4).

Во время проведения операции пациент находился в сознании, был доступен продуктивному вербальному контакту, активно жалоб не предъявлял, очаговой неврологической симптоматики не отмечалось, гемодинамические показатели оставались стабильными. Отмечалось интраоперационное рефлекторное снижение АД в момент имплантации стента и баллонной дилатации в зоне каротидного сплетения со 140/80 мм рт.ст. до 100/70 мм рт.ст. с сохранением данных цифр АД на протяжении 24 ч после операции.

MPT головного мозга в режиме DWI в 1-е сут после операции: очагов повышенного МР-сигнала в веществе головного мозга не выявлено в режиме DWI b=1000.

Больной был выписан на 2-е сут послеоперационного периода со стабилизацией уровня АД 130/70 мм рт.ст. на фоне прежней антигипертензивной терапии.

В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде (3, 12 мес) ухудшения состояния не отмечено. По данным самоконтроля АД (на фоне преж-

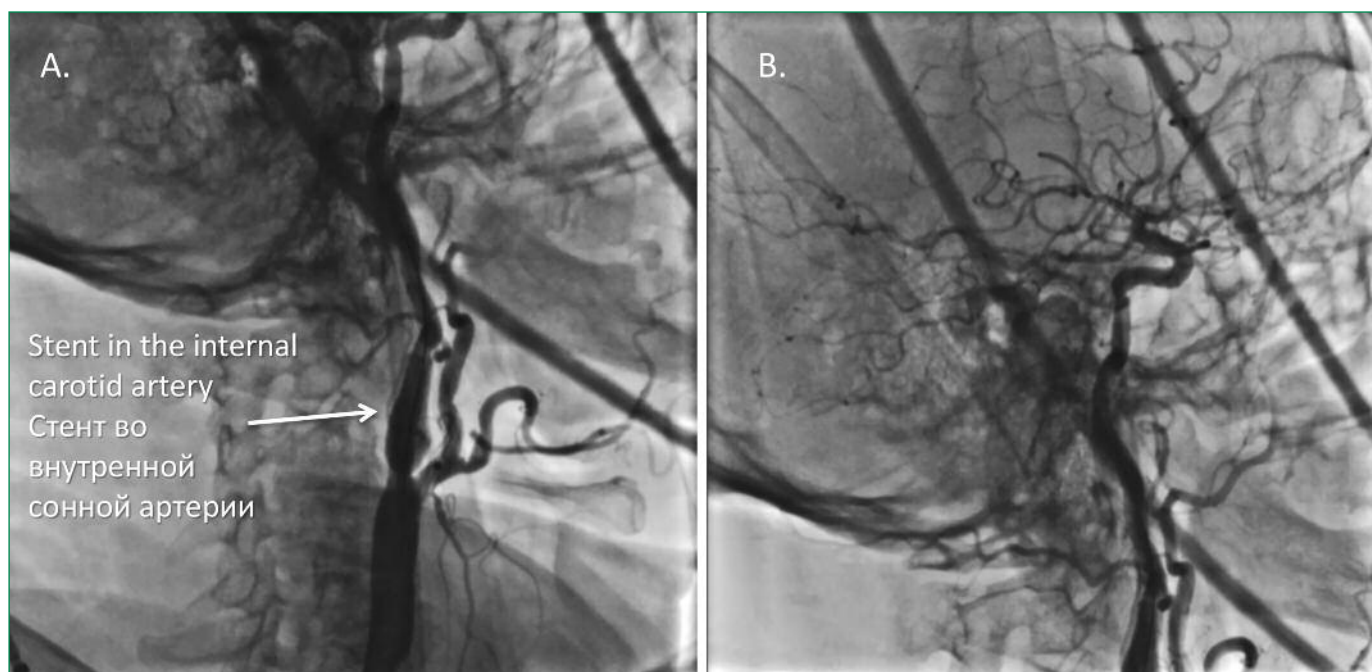


Figure 4. Results of stenting of the internal carotid artery

Рисунок 4. Результаты стентирования внутренней сонной артерии

A. Correct stent position, residual stenosis and marginal dissection are absent, antegrade blood flow through the internal carotid artery is restored. B. The intracranial parts are well sucked from the right carotid artery

A. На контрольной съемке стент позиционирован правильно, остаточного стеноза нет, признаков краевой диссекции нет, антеградный кровоток по внутренней сонной артерии восстановлен. B. Интракраниальные отделы хорошо кровоснабжаются из бассейна правой сонной артерии

ней антигипертензивной терапии среднее АД составляло 130/70 мм рт.ст.).

Обсуждение

Хирургическое лечение окклюдизирующих/субтотальных поражений каротидных артерий является наиболее дискуссионным вопросом в лечении атеросклероза брахиоцефальных артерий на современном этапе развития медицины из-за сложности исполнения данных вмешательств и отсутствием достаточной доказательной базы. Решение вопроса о стратегии лечения возложено на лечащего врача и решается отдельно в каждом индивидуальном случае. В представленном случае мы проводили лечение пациента высокого риска развития ОНМК с симптомным поражением правой ВСА («amaurosis fugax» за 2 нед до госпитализации). Учитывая благоприятные для эндоваскулярного лечения анатомо-морфологические характеристики поражения (короткая протяженность окклюзии и свободное от тромбов и стенозирующих поражений дистальное русло) было принято решение о проведении вмешательства. Использование проксимальной системы церебральной протекции от микроэмболизации в данном случае было критическим условием, т.к. только данное устройство позволяет полностью отключить целевой сегмент артерии из кровотока и обеспечить максимальную безопасность манипуляций. Значимое снижение цифр артериального давления после восстановления кровотока по окклюд-

зированной сонной артерии в раннем и отдаленном периоде наблюдения мы связываем с отключением компенсаторного механизма артериальной гипертензии у пациентов с хронической ишемией головного мозга в совокупности с рефлекторным гипотензивным эффектом при воздействии на барорецепторы каротидного сплетения.

Заключение

Данное клиническое наблюдение служит иллюстрацией того, что адекватная оценка факторов риска интраоперационных осложнений позволяет добиться максимально эффективных результатов эндоваскулярного лечения. Асимптомное окклюдизирующее поражение ВСА является противопоказанием к реваскуляризации в данном бассейне, тогда как при симптомном течении патологического процесса для оптимальных результатов эндоваскулярного лечения необходима детальная оценка анатомо-морфологических характеристик окклюдизирующего атеросклеротического поражения, наличие необходимого операционного инструментария, опыт хирурга, взаимодействие с неврологами.

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. Demographic Yearbook of Russia 2011. Statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2011. (In Russ.) [Демографический ежегодник России 2011. Статистический сборник. М.: Росстат; 2011].
2. Bokeria LA, ed. Health of Russia: atlas. 5th edition. Moscow: NNPTSSSH n.a. A.N. Bakulev; 2010. (In Russ.) [Бокерия Л.А., ред. Здоровье России: атлас. 5-е издание. М.: ННПЦСХ им. А.Н. Бакулева; 2010].
3. Suslina ZA, Piradov MA, eds. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.) [Суслина З.А., Пирадов М.А., ред. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2008].
4. Tanashyan MM, Lagoda OV, Domashenko MA. Prophylaxis of ischemic strokes in patients with atherosclerotic pathology of the main arteries of the head. Atmosfera. Nervnye bolezni. 2008;(1):2-6. (In Russ.) [Танашян М.М., Лагода О.В., Домашенко М.А. Профилактика ишемических инсультов у пациентов с атеросклеротической патологией магистральных артерий головы. Атмосфера. Нервные болезни. 2008;(1):2-6].
5. Warlow C., van Gijn J., Dennis M. et al. Stroke: practical management. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
6. Nikiforov AS, Kononov AN, Gusev EI. Clinical neurology. Volume 3, part 2. Moscow: Meditsina; 2004. (In Russ.) [Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Том 3, часть 2. М.: Медицина; 2004].
7. Caplan L., Henerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism and ischemic stroke. Arch Neurol. 1998;55:1475-82. doi:10.1001/archneur.55.11.1475.
8. Norris J.W. Risks of cerebral infarction, myocardial infarction and vascular death in patients with asymptomatic carotid disease, transient ischemic attacks and stroke. Cerebrovasc Dis. 1992;2 (suppl. 1):2-5.
9. Rothwell P.M. Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events. Cerebrovasc Dis. 2000;10 (suppl. 5):21-33.
10. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. Lancet. 2001;357(9270):1729-37. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04893-5.
11. Diethrich EB, Ndiaye M, Reid DB. Stenting in the Carotid Artery: Initial Experience in 110 Patients. J Endovasc Surg. 1996;3(1):42-62. doi: 10.1583/1074-6218(1996)003<0042:SIITCAI>2.0.CO;2.
12. Setacci C, de Donato G, Chisci E, et al. Is carotid artery stenting in octogenarians really dangerous? J Endovasc Ther. 2006;13(3):302-9. doi: 10.1583/06-1836.1.
13. Sakamoto S, Kiura Y, Kajihara Y, et al. Carotid artery stenting using the proximal or dual protection method for near occlusion of the cervical internal carotid artery. Neurosurg Rev. 2013;36(4):551-7. doi: 10.1007/s10143-013-0481-y.
14. Chung J1, Kim BM, Paik HK, et al. Effects of carotid artery stenosis treatment on blood pressure. J Neurosurg. 2012;117(4):750-60. doi: 10.3171/2012.7.JNS112198.
15. Chung J1, Kim YB, Hong CK, et al. Blood pressure-lowering effect of carotid artery stenting in patients with symptomatic carotid artery stenosis. Acta Neurochir (Wien). 2014;156(1):69-75. doi: 10.1007/s00701-013-1928-1.
16. McKevitt FM, Sivaguru A, Venables GS et al. Effect of Treatment of Carotid Artery Stenosis on Blood Pressure: A Comparison of Hemodynamic Disturbances After Carotid Endarterectomy and Endovascular Treatment. Stroke. 2003;34(11):2576-81. doi: 10.1161/01.STR.0000097490.88015.3A.
17. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Veith FJ. Comparison of the five 2011 guidelines for the treatment of carotid stenosis. J Vasc Surg. 2012;55(5):1504-8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.084.

About the Authors:

Firdavs B. Shukurov – MD, Doctor, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), National Medical Research Center for Preventive Medicine

Daria S. Chigidinova – MD, Resident of the 2nd Year of Study, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), National Medical Research Center for Preventive Medicine

Elena S. Bulgakova – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Boris A. Rudenko – MD, Leading Researcher, Department 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"

Artem S. Shanoyan – MD, Head of Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах:

Шукуров Фирдавс Баходурович – врач, отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ ПМ

Чигидинова Дарья Сергеевна – ординатор 2 года обучения, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, НМИЦ ПМ

Булгакова Елена Сергеевна – м.н.с, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

Руденко Борис Александрович – д.м.н., в.н.с., лаборатория рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ ПМ

Творогова Татьяна Васильевна – к.м.н., главный врач клиники «Семья»

Шаноян Артем Сергеевич – к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, НМИЦ ПМ

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

Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением

Андрей Леонидович Комаров^{1*}, Елена Степановна Новикова¹,
Екатерина Владимировна Гуськова², Елена Борисовна Яровая³,
Анатолий Николаевич Самко¹, Елизавета Павловна Панченко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова
Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

³ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Атеросклеротическое заболевание периферических артерий (ЗПА) является признанным фактором риска тромботических осложнений у различных категорий больных. В настоящей работе представлены эпидемиологические данные исследований и регистров о влиянии как симптомного, так и бессимптомного атеросклеротического поражения периферических сосудистых бассейнов на развитие неблагоприятных ишемических исходов. Индивидуальная оценка степени распространенности атеротромбоза, напрямую связанной с риском сосудистых катастроф, остается важной проблемой. Подробно обсуждается целесообразность рутинного скрининга на предмет ЗПА с использованием традиционных методов ультразвукового дуплексного сканирования, измерения лодыжечно-плечевого индекса. Приведены данные исследований о сравнительной эффективности современных антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов в профилактике тромботических событий у больных с атеротромбозом. Обнаружение ЗПА может быть основанием для «интенсификации» антитромботического лечения, единственным вариантом которого до недавнего времени являлось дополнительное назначение блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Однако рутинное назначение двойной антиагрегантной терапии при стабильных проявлениях атеротромбоза не поддерживается современными рекомендациями. В этой связи у больных с ЗПА представляется актуальным усиление терапии за счет одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, что было продемонстрировано в недавно опубликованном исследовании COMPASS. Назначение малых доз ривароксана дополнительно к ацетилсалициловой кислоте позволило существенно улучшить исходы у широкого круга больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации, не имеющих высокого риска кровотечений и выраженных нарушений функции почек. Однако применение данной многокомпонентной терапии пока еще не одобрено соответствующими клиническими рекомендациями, что создает определенные трудности при выборе оптимальной схемы антитромботического лечения среди пациентов с ЗПА.

Ключевые слова. Атеросклеротическое заболевание периферических артерий, тромботические осложнения, антитромботическое лечение, двойная антитромбоцитарная терапия.

Для цитирования: Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):272-283. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283

New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion

Andrei L. Komarov^{1*}, Elena S. Novikova¹, Ekaterina V. Guskova², Elena B. Yarovaia³, Anatoly N. Samko¹, Elizaveta P. Panchenko¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² National Pirogov Medical Surgical Center
Nizhnyaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

³ Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

Atherosclerotic peripheral artery disease (PAD) is well-known thrombotic risk factor in different cohorts of patients. This current review analyzes epidemiological data of trials and registries about influence both clinical and asymptomatic peripheral atherosclerotic disease on adverse ischemic events. Individual assessment of the atherothrombotic prevalence, which is directly related to vascular thrombotic risk, remains an important problem. Issue of PAD routine screening using traditional methods of ultrasound duplex scanning, measurement of ankle-brachial index is discussed in details. Comparative efficiency of present antiplatelet and anticoagulant drugs is shown in the key of preventing PAD thrombotic complications. PAD detection can be the reason for "intensification" of antithrombotic treatment, the only one option of which until recently was an additional treatment with P2Y₁₂ platelet receptors blockers. However, the routine treatment with dual antiplatelet therapy in stable manifestations of atherothrombosis is not supported by the current guidelines. In this regard, it seems relevant to intensify therapy by simultaneously affecting on the platelet and plasma components of hemostasis in patients with PAD, that was demonstrated in a recently published study COMPASS. Treatment with rivaroxaban small doses in addition to acetylsalicylic acid allowed to improve significantly outcomes in a wide range of patients with stable manifestations of atherothrombosis without high risk of bleeding and severe renal impairment. However, use of this multicomponent therapy has not been approved by relevant clinical recommendations yet, which causes certain difficulties in choosing optimal scheme of antithrombotic treatment among patients with PAD.

Key words. Atherosclerotic peripheral artery disease, thrombotic events, antithrombotic treatment, dual antiplatelet therapy.

For citation: Komarov A.L., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. New Possibilities of Antithrombotic Therapy of Patients with Peripheral and Widespread Atherosclerotic Lesion. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):272-283. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283

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

Received / Поступила: 26.03.2018

Accepted / Принята в печать: 02.04.2018

Введение

Термин «атеросклеротическое заболевание периферических артерий (ЗПА)», как правило, используется применительно к бассейну кровоснабжения нижних конечностей. Традиционно больные с данной патологией наблюдаются у сосудистых хирургов, а основной их проблемой считают угрозу инвалидизации в связи с прогрессированием перемежающейся хромоты (ПХ) вплоть до развития критической ишемии с последующей ампутацией конечности. Еще не так давно подходы к лечению ПХ сводились к коррекции факторов риска, отказу от курения, дозированной ходьбе (как одному из немногих консервативных методов, доказавших свою эффективность), а при критической ишемии конечности или существенном снижении качества жизни – реконструктивной сосудистой операции или стентированию.

Естественное течение ПХ было впервые изучено в середине прошлого столетия в проспективном регистре, организованном на базе клиники Мейо в США [1]. В регистр было включено 520 больных моложе 60 лет с не связанной с сахарным диабетом ПХ атеросклеротического генеза. Подавляющее большинство (73,1%) больных на момент включения не имело трофических изменений кожных покровов, и других признаков критической ишемии конечности. Течение ПХ было вполне благоприятным, о чем свидетельствовала относительно низкая частота ампутаций, составившая 4,9% за 5 лет проспективного наблюдения. При исходном отсутствии язвенно-некротических изменений потребность в ампутациях была еще меньше – 3,0%. Смертность, напротив, оказалась неожиданно высокой – 22,8%. Подавляющее большинство больных умерло от тромботических осложнений (ТО) – инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ), либо внезапно – при клинических явлениях острой коронарной недостаточности.

Опубликованные в 1960 г. данные из клиники Мейо были в последующем подтверждены в многочисленных проспективных исследованиях и регистрах. Было показано, что в течение 5-10 лет около 15% больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК) переносят нефатальный ИМ, и около 5% – ИИ. За этот же период времени умирает около трети больных. Подробный

анализ показателя смертности был выполнен в крупном исследовании Whitehall [3], включившем 18403 мужчин в возрасте от 40 до 64 лет, среди которых симптомы АПАНК встречались в 1,8% случаев. До 80% смертельных исходов у больных с АПАНК за 18 лет наблюдения было обусловлено сердечно-сосудистыми причинами – ИМ, ИИ и сосудистыми катастрофами в чревном бассейне. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с АПАНК оказалась почти в три раза выше, чем у соответствующих по возрасту и наличию факторов риска лиц без АПАНК. В исследовании, проведенном научной группой под руководством Criqui с соавт. [4], были получены еще более показательные результаты: увеличение сердечно-сосудистой смертности при наличии АПАНК в 6,6 раз, а смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 5,9 раза.

Таким образом, исследования, выполненные во второй половине прошлого столетия, позволили сделать вывод о том, что исходы больных с АПАНК определяются не тяжестью ПХ, а ТО в других сосудистых бассейнах (ИМ и инсультом), частота которых фактически сопоставима с таковой у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) высокого риска. Тогда же стало понятно, что больные с АПАНК нуждаются в стандартных мерах вторичной профилактики атеротромбоза, включающих, в том числе, антитромботические препараты.

Поражение других сосудистых бассейнов

Еще одну категорию высокого риска составляют пациенты с цереброваскулярной болезнью – имеющие гемодинамически значимый симптомный (т.е., ассоциированный с атеротромботическим ИИ или транзиторной ишемической атакой) стеноз в одной из магистральных артерий головы (МАГ). Показано, что перенесенный атеротромботический инсульт увеличивает вероятность развития ТО, в т.ч. – не связанных с церебральными артериями, как минимум, в 3 раза [5]. Похожая ситуация в отношении сосудистого риска характерна практически для любого периферического поражения – почечных, чревных, вертебральных артерий, артерий верхних конечностей и т.д. Таким образом, представляется целесообразной более

широкая трактовка термина «заболевание периферических артерий», который должен объединять поражение любых артериальных бассейнов за исключением коронарного (последний традиционно анализируется отдельно). Именно такую точку зрения высказали эксперты Европейского кардиологического общества (ЕКО) в рекомендациях по диагностике и лечению ЗПА (2017) [6].

Как следует из изложенного выше, поражения тех или иных сосудистых бассейнов часто сочетаются между собой. Весьма показательным в этом отношении является исследование CAPRIE [7], в которое было включено три группы больных высокого риска – недавно перенесших ИМ или инсульт, либо страдающих ПХ. Оказалось, что 26,3% больных имели проявления атеротромбоза более чем в одном сосудистом бассейне, и у 3,3% больных было одновременное поражение коронарных, церебральных артерий и АПАНК.

Похожие данные были получены нами в российском регистре AGHATA [8], в рамках которого проводился активный поиск ЗПА у различных категорий больных высокого риска. Выполнение дуплексного сканирования и определение лодыжечно-плечевого индекса позволило обнаружить распространенное поражение почти у половины включенных больных.

Уместно упомянуть и крупный регистр REACH, включивший 67,888 больных, из них около 1000 – в Российской Федерации [9,10]. Подавляющее большинство участников исследования тоже имели проявления атеротромбоза хотя бы в одном из трех основных сосудистых бассейнов. Одновременное вовлечение церебральных, коронарных артерий или артерий нижних конечностей обнаружено почти в 16% случаев. С практической точки зрения оказалась важной взаимосвязь между распространенностью поражения и прогнозом больных. Так, по данным трехлетнего проспективного наблюдения [11] частота сосудистой смерти в группах с поражением одного и нескольких сосудистых бассейнов составила, соответственно, 4,7% и 8,8%, а суммарная частота ИМ, ИИ и сосудистой смерти – 10,5% и 17,9% (в обоих случаях $p < 0,0001$). Следует также отметить, что больные с периферическим поражением – цереброваскулярная болезнь или АПАНК – имели худший прогноз в сравнении с больными ИБС: частота трехкомпонентной конечной точки (ИМ, инсульт и сосудистая смерть) в обсуждаемых группах составила 15,4% и 14,8%, соответственно, против 11,6%.

Все изложенное выше касалось, в первую очередь, больных с симптомами (ПХ, очаговым неврологическим дефицитом, в т.ч. – переходящим и т.п.). Есть основание считать, что ЗПА, не имеющее каких-либо клинических проявлений, также ассоциируется с плохим прогнозом [6]. Например, наличие бессимптом-

ного гемодинамически значимого стеноза МАГ $> 50\%$ как минимум вдвое увеличивает риск любых обострений атеротромбоза. Такие же данные получены и для бессимптомного снижения лодыжечно-плечевого индекса, свидетельствующего о нарушении кровоснабжения артерий ног (см. ниже).

Резюмируя приведенные выше эпидемиологические данные, считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что атеротромботический процесс носит системный (распространенный) характер, и наличие тех или иных изменений в одном сосудистом бассейне часто является маркером поражения другой локализации. Степень распространенности атеротромбоза (вовлечение периферических артерий) напрямую определяет риск сосудистых осложнений. При этом ухудшение исходов продемонстрировано как для «симптомных», так и для «бессимптомных» больных. В этой связи требует обсуждения два очень важных вопроса, касающихся, с одной стороны, целесообразности рутинного скрининга на предмет ЗПА, а с другой – возможной оптимизации терапии в случае его обнаружения, например, у больных ИБС.

Методы оценки атеротромбоза

Традиционными методами оценки состояния МАГ являются дуплексное сканирование, либо, что более затратно – компьютерная томография/магнитно-резонансная томография. Визуализация МАГ показана, прежде всего, в связи с остро возникшей неврологической симптоматикой, подозрительной в отношении ИИ или ТИА [12]. Объективизация в отношении стенозов МАГ может потребоваться также у больных ИБС, подвергаемых плановым операциям коронарного шунтирования, с очевидной целью снизить риск периоперационных инсультов. При этом, как указывают эксперты ЕКО [6], обследование показано не всем больным, а лишь при недавнем (< 6 мес) ИИ/ТИА, либо дополнительных факторах риска – возрасте старше 70 лет, многососудистом коронарном поражении, сопутствующем поражении артерий ног, или шуме над сонной артерией. Целесообразность дуплексного сканирования МАГ для рутинной оценки «бремени атеротромбоза» менее очевидна и поддерживается не всеми экспертными организациями (что, возможно, связано с относительно высокой стоимостью обследования, требующего квалифицированного персонала и дорогостоящего оборудования). Заметим, однако, что обнаружение гемодинамически значимого ($> 50\%$) бессимптомного стеноза МАГ автоматически относит больного в категорию «очень высокого сосудистого риска», требующую активных мер профилактики [6, 13]. Таким образом, категорически отвергать скрининговое обследование сосудов головы и шеи было бы не вполне корректно, особенно у боль-

ных с множественными факторами риска атеротромбоза.

Обследование артерий нижних конечностей имеет, по всей видимости, больше шансов для включения в стандарты, применимые к условиям реальной клинической практики [6, 14, 15]. В первую очередь, это связано с простотой и относительно невысокой стоимостью неинвазивной диагностики АПАНК, заключающейся в измерении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). ЛПИ для каждой нижней конечности рассчитывается как отношение максимального систолического АД в заднебольшеберцовых артериях и артериях тыла стопы к систолическому АД на плечевой артерии (АД измеряется на обеих руках, а для расчета берется его большее значение). Оценка ЛПИ осуществляется с помощью простой пальпации пульса, либо, что предпочтительно – с помощью портативного доплеровского датчика. Достоинство метода заключается в его простоте, хорошей воспроизводимости, высокой чувствительности (68-84%) и специфичности (84-99%) – по крайней мере, такие значения получены у больных с симптомами, подозрительными в отношении АПАНК.

По мнению экспертов ЕКО [6] и экспертов Американской коллегии кардиологов [14], измерение ЛПИ оправдано у больных с клиническими подозрениями на АПАНК, факторах риска, делающих такой диагноз высоко вероятным, и, что особенно важно – при сопутствующем поражении других сосудистых бассейнов (например, ИБС; рис. 1).

В норме ЛПИ должен находиться в пределах 1,0-1,4. Снижение ЛПИ $\leq 0,9$ является признаком гемодинамически значимого стенозирования артерий нижних конечностей. При пограничных значениях (в пределах 0,9-0,99) и наличии симптомов диагноз АПАНК может быть уточнен при измерении ЛПИ в процессе нагрузки (тредмил-тест). Высокий ЛПИ $\geq 1,4$ свидетельствует о некомпенсируемом сосуде (такое часто бывает у больных сахарным диабетом, артериальной гипертонией) и требует дополнительного определения индекса давления на большом пальце стопы или других более сложных методик (дуплексное сканирование, томография) для уточнения диагноза.

Целесообразность измерения ЛПИ заключается в том, что, как минимум, у половины больных с АПАНК

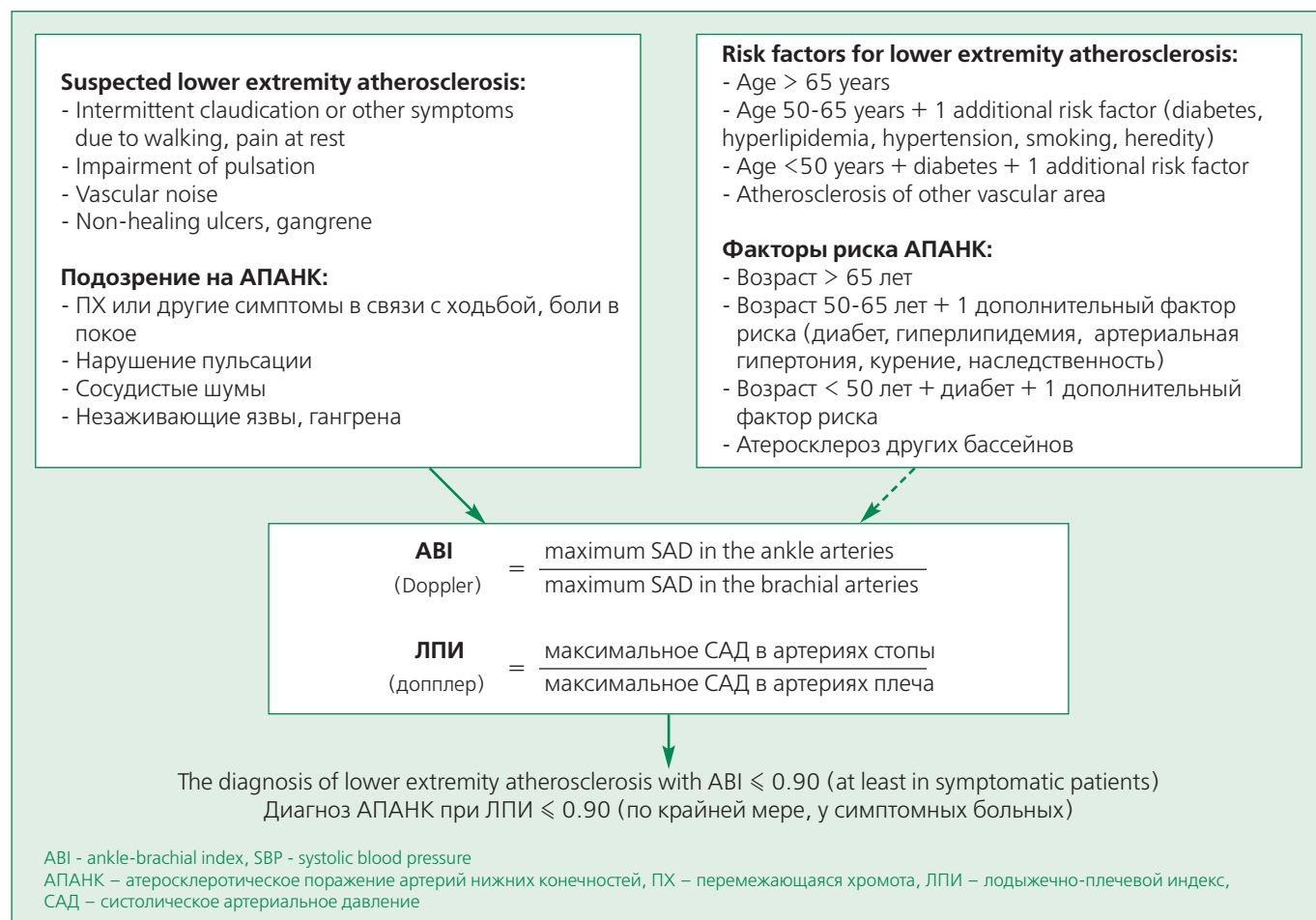


Figure 1. Ankle-brachial index in the diagnosis of lower extremity atherosclerosis

Рисунок 1. Лодыжечно-плечевой индекс в диагностике атеросклероза артерий нижних конечностей

клиника ПХ не типична, либо вовсе отсутствует. При этом вероятность обнаружения нарушений периферического кровоснабжения весьма высока, и достигает 30-40% у лиц пожилого возраста с факторами риска, либо анамнезом атеротромбоза другой локализации [8, 16]. Снижение ЛПИ $\leq 0,9$ (даже бессимптомное) является признанным предиктором смерти от любых причин, включая сердечно-сосудистую (увеличение риска в 2,5 раза) [6, 14, 17].

Антитромботическая терапия

Установление диагноза АПАНК (так же, как и атеросклероза МАГ – см. выше) в большинстве случаев влечет за собой необходимость жестких мер профилактики, включающих статины и антитромбоцитарные препараты [6, 12, 14, 15]. Последняя группа лекарств имеет наилучшую доказательную базу в отношении «симптомных» больных. Вопрос о необходимости назначения антиагрегантов при изолированном бессимптомном снижении ЛПИ остается открытым. Так, в странах Европейского союза делать это не рекомендуется [6], в то время как в Северной Америке [14] антитромбоцитарную терапию предпочитают все же проводить, относя таких больных к категориям высокого и очень высокого риска.

К сожалению, стандартная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) не решает всех проблем, связанных с высоким риском ТО при периферическом (а фактически – распространенном) атеросклерозе. Так, например, выполненное нами проспективное наблюдение за российской когортой больных с АПАНК и ПХ ($n=123$), получавших АСК в период с 1992 по 1997 гг., продемонстрировало высокую частоту инфарктов и инсультов (27%), половина которых явились непосредственной причиной смерти [18, 19].

Нельзя исключить, что лучшей альтернативой АСК может являться клопидогрел. Действительно, в упоминавшемся выше исследовании CAPRIE [7] клопидогрел имел преимущества перед АСК в подгруппе АПАНК ($n=6452$) за счет снижения сосудистой смерти на 26% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,64-0,91] и суммы всех сосудистых событий – на 22% (95%ДИ 0,65-0,93). Справедливо отметить, что подобного эффекта клопидогрела в подгруппах больных, перенесших ИМ и инсульт, не было. Основываясь на результатах CAPRIE, эксперты ЕКО [6] сочли возможным с известной осторожностью говорить о предпочтительном выборе клопидогрела вместо аспирина, но лишь у больных с АПАНК. Такая точка зрения поддерживается далеко не всеми экспертными организациями. Многие склонны ставить знак равенства между аспирином и клопидогрелом, используя последний как альтернативу при каких-либо противопоказаниях

к АСК (например, аллергии). Подобный подход относится не только к АПАНК, но и к атеросклерозу МАГ, перенесенному атеротромботическому инсульту, стабильной ИБС и т.д.

Определенные надежды были связаны с применением более активных блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор). Эффективность тикагрелора сравнили с клопидогрелом в крупном исследовании EUCLID [20], включившем 13885 больных с симптомной АПАНК. Как и в других исследованиях, когорты больных с АПАНК характеризовалась значительной отягощенностью факторами риска (активное курение – 30%, сахарный диабет – 40%, артериальная гипертензия – 80% и т.д.) и высокой частотой распространенного сосудистого поражения (около 40% больных). С позиций доказательной медицины лечение можно было бы назвать «оптимальным». В частности, статины получало 70% больных, антиагреганты (клопидогрел, либо тикагрелор) в соответствии с критериями протокола по «намерению лечить» – 98% больных, а исходные процедуры реваскуляризации артерий нижних конечностей были выполнены более чем у половины пациентов. Тикагрелору не удалось превзойти клопидогрел в отношении профилактики ТО. Суммарная частота крупных ишемических событий за три года наблюдения оказалась достаточно высокой в обеих группах лечения: соответственно, 10,8% и 10,6% (из них половина случаев приходилась на сосудистую смерть).

Отсутствие явных преимуществ монотерапии тикагрелором в сравнении с другим антиагрегантом – аспирином было обнаружено в исследовании SOCRATES ($n=13307$), включавшем больных с ИИ/ТИА, давностью менее 24 ч [21]. Суммарная частота ишемических исходов (главным образом, повторных ИИ) за 90 дней наблюдения составила 6,8% и 7,5% [относительный риск (ОР)=0,89; 95%ДИ 0,78-1,01; $p=0,07$]. Таким образом, попытки найти оптимальный антиагрегант для различных категорий больных с распространенным атеросклерозом оказались не вполне удачными. Более того, создается впечатление, что ингибирование какого-то одного пути активации тромбоцитов не всегда достаточно для уменьшения высокого сосудистого риска, характерного для данных пациентов.

До недавнего времени одна из немногих возможностей снизить вероятность ТО у стабильных больных высокого риска была связана с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ). Первое исследование в этой области (CHARISMA, 2006 г. [22]) сравнивало эффективность и безопасность ДАТТ со стандартным лечением АСК у 15603 больных с множественными факторами риска, либо со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации [без

недавних острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)]. Частота конечной точки эффективности (ИМ, инсульт и сосудистая смерть) за 28 мес лечения мало отличалась в группах ДАТТ и АСК: 6,8% против 7,3% (ОР=0,93; 95%ДИ 0,83-1,05; $p=0,22$). Одновременно было обнаружено повышение частоты крупных кровотечений, соответственно, 1,7% против 1,3% (ОР=1,25; 95%ДИ 0,97-1,61; $p=0,09$). Таким образом, результаты исследования CHARISMA в целом свидетельствовали против рутинного назначения ДАТТ.

Интересным представляется анализ искусственно сформированных подгрупп высокого риска (напоминающих таковые в CAPRIE), предпринятый по окончании исследования CHARISMA [23]. Снижение относительного риска ТО в этих подгруппах оказалось более значительным, чем во всем исследовании: 23% для больных с перенесенным ИМ, 22% для больных с инсультом в анамнезе, и 45% для больных с распространенным атеросклерозом на фоне сопутствующего поражения артерий нижних конечностей. Заметим, что вероятность развития крупных и клинически значимых кровотечений при приеме ДАТТ сочли все же неприемлемо высокой (ОР=1,60; 95%ДИ 1,16-2,20; $p=0,004$). Таким образом, рутинное назначение ДАТТ вряд ли может быть целесообразно у стабильных больных (даже в случае высокого риска), и не поддерживается современными рекомендациями.

Вместе с тем игнорировать наличие распространенного атеросклеротического поражения как дополнительного фактора риска, возможно, требующего модификации лечения, например, у больных ИБС, было бы в корне неправильным.

В качестве иллюстрации уместно привести данные нашего проспективного когортного исследования, выполненного на базе НМИЦ кардиологии МЗ РФ (неопубликованные данные). В исследование включались больные ($n=391$; 77,0% мужчин; средний возраст $61,2 \pm 10,4$ лет), подвергаемые плановым ЧКВ. Правила отбора и клинические характеристики включенных больных подробно изложены нами в предыдущих публикациях. Помимо стандартной оценки тяжести ИБС проводилось дополнительное обследование на предмет наличия ЗПА, критериями которого считали стенозы МАГ $\geq 50\%$, симптомное поражение артерий нижних конечностей, подтвержденное любым инструментальным методом (измерение ЛПИ, дуплексное сканирование и т.д.), а также выполненные процедуры реваскуляризации соответствующих сосудистых бассейнов.

Сопутствующее поражение периферических артерий (т.е., распространенный атеросклероз) было обнаружено у 79 больных (20,2%). В сравнении с остальными пациентами лица с распространенным

атеросклерозом характеризовались относительно старшим возрастом (65,2 года против 60,2 лет), снижением клиренса креатинина <90 мл/мин (39,2% против 22,0%), а также более частым анамнезом курения (64,6% против 51,0%). При этом тяжесть коронарного поражения и особенности ЧКВ (протяженность стентирования, количество и тип имплантированных стентов, балл по шкале SYNTAX и т.д.) не отличались в группах больных с периферическим атеросклерозом, и без такового. Все пациенты получали ДАТТ, продолжительность которой в соответствии с рекомендациями составляла от 6 до 12 мес после ЧКВ.

Результаты проспективного наблюдения на протяжении в среднем 18 мес (интерквартильный размах 12-20 мес) убедительно продемонстрировали ассоциацию ЗПА с увеличением частоты развития любых ТО (сосудистая смерть, ОКС, ИИ/ТИА). К концу периода наблюдения доля больных без ТО в группах с изолированным поражением коронарных артерий и с сопутствующим ЗПА составила, соответственно, 0,91 против 0,62 ($p=0,0001$; рис. 2А). Важно, что значимость ЗПА сохранялась в многомерной регрессионной модели, учитывающей исходные клинические различия между группами (отношение шансов 4,12; 95%ДИ 1,9-9,3; $p=0,0003$).

Как видно, расхождение кривых выживаемости началось к концу первого года от момента ЧКВ, что в целом соответствовало обычным срокам отмены ДАТТ. Анализ с отрезной точкой наблюдения в 360 дней (рис. 2Б) выявил значительно меньшие (хотя и сохранявшие статистическую значимость) различия по частоте исходов в сравниваемых группах больных. Нельзя исключить, что ДАТТ, проводимая в связи с ЧКВ, могла в какой-то степени нивелировать неблагоприятное влияние ЗПА, а ее отмена существенно ухудшала прогноз. Из этого может следовать важный практический вывод о явной уязвимости «стандартного» подхода к антитромботической терапии у обсуждаемой категории больных.

Приведенные выше результаты нашего одноцентрового наблюдательного исследования находятся в полном соответствии с данными субанализов, выполненных на материале крупных международных испытаний, в частности – PRODIGY и PEGASUS.

Исследование PRODIGY [24] было посвящено сравнению эффективности и безопасности двух различных по своей продолжительности вариантов ДАТТ (6 и 24 мес), назначаемых после процедур ЧКВ. Больных с сопутствующим симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей в этом исследовании было относительно немного – 12,5%. Как и следовало ожидать, наличие АПАНК ассоциировалось с почти двукратным увеличением частоты развития

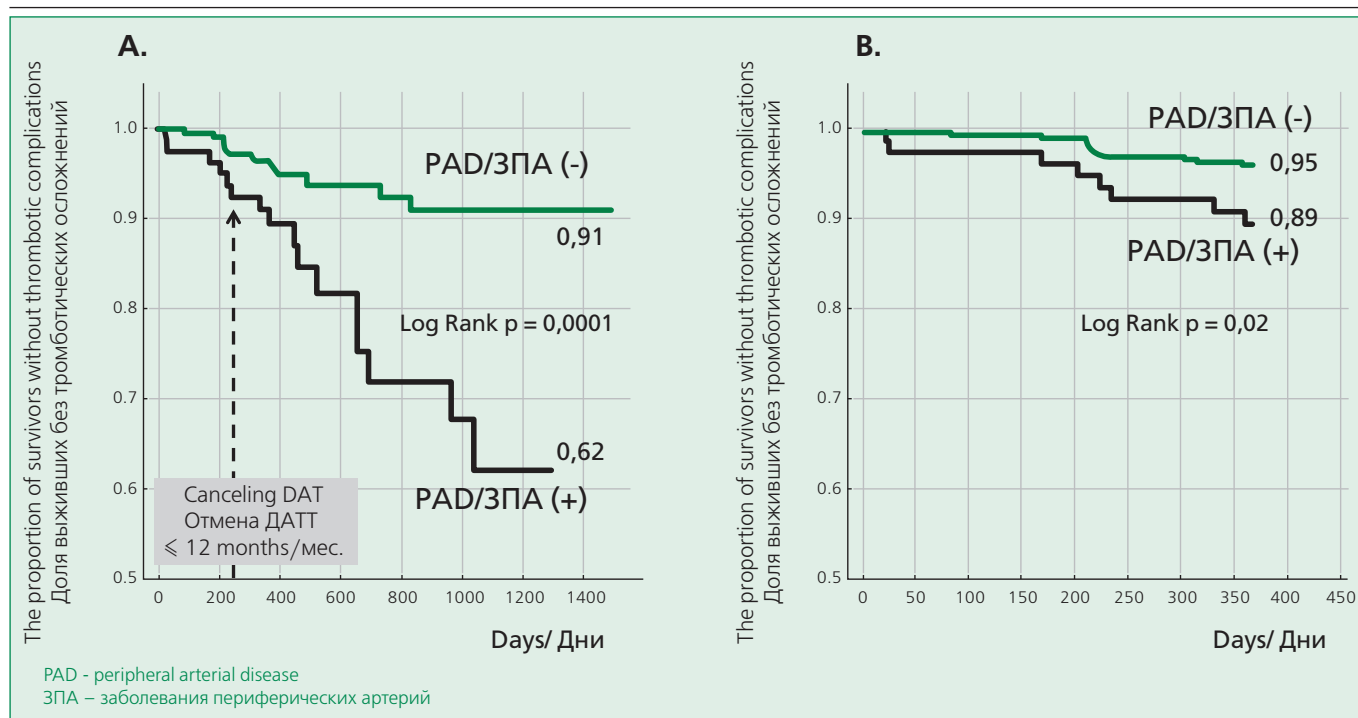


Figure 2. Survival curves without thrombotic complications in groups of patients with the presence or absence of peripheral atherosclerosis (A. The entire observation period, B. Within the first 360 days)

Рисунок 2. Кривые дожития без развития тромботических осложнений в группах больных с наличием или отсутствием периферического атеросклероза (А – весь период наблюдения, Б – в течение первых 360 дней)

любых ТО, включая сосудистую смерть, ИМ и инсульт. С практической точки зрения представляется крайне важным снижение риска ТО при продлении ДАТТ именно у этой категории больных. В подгруппе без АПАНК подобных положительных эффектов от продленной ДАТТ обнаружено не было.

В исследовании PEGASUS [25] изучали целесообразность назначения тикагрелора в дополнение к аспирину у больных, перенесших ИМ > 1 года назад. Как и во многих других исследованиях «интенсификации» антитромботического лечения авторы попытались найти подгруппы, характеризующиеся оптимальным соотношением риска и пользы от более активной терапии. Одну из таких подгрупп составили больные с АПАНК (практически все имели ПХ), наличие которой крайне негативно влияло на прогноз. Более высокий (в сравнении с остальными больными) исходный риск ТО у этих больных ассоциировался с лучшими эффектами от назначения тикагрелора в дополнение к аспирину (OR=0,65; 95%ДИ 0,44-0,95; p=0,026).

Результаты обсуждавшихся выше субанализов позволили экспертам ЕКО [26] использовать заболевание периферических артерий (прежде всего – АПАНК) не только как маркер высокого риска, но и как дополнительный аргумент в пользу продления ДАТТ. Оговоримся, однако, что это предложение носит весьма осторожный характер (в т.ч. – из-за потенциальной

угрозы кровотечений), и относится только к больным, имеющим стандартные показания к такому лечению (ЧКВ/ОКС). Рутинное назначение ДАТТ при распространенном атеросклерозе нецелесообразно (возможное исключение – больные с высоким риском критической ишемии после стентирования или дистального протезирования артерий ног).

Вообще, создается впечатление, что более активная блокада тромбоцитарного звена гемостаза за счет нескольких антиагрегантов, особенно, на длительный срок, вряд ли целесообразна. Так, в исследовании TRA2°P-TIMI 50 [27] дополнительное назначение блокатора тромбоцитарного рецептора PAR1 ворапаксара в когорте больных АПАНК не принесло дополнительной пользы в отношении профилактики случаев смерти, ИМ и инсульта, но сопровождалось существенным ростом числа крупных кровотечений в т.ч. внутричерепных.

Более обоснованным представляется усиление терапии за счет одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза. Данное положение исходит из патогенеза атеротромбоза, связанного с активацией каскада коагуляции при контакте содержимого поврежденной бляшки, богатого тканевым фактором, с протекающей кровью. При этом образующийся тромбин является одним из наиболее мощных индукторов агрегации тромбоцитов, а фосфолипидная поверхность мембран активированных

тромбоцитов служит матрицей для формирования протромбиназного комплекса, обеспечивающего дальнейшие процессы свертывания крови. Косвенным аргументом в пользу назначения антикоагулянтов больным с мультифокальным атеросклерозом является уровень лабораторных маркеров тромбинемии (фрагмент протромбина 1+2, Д-Димер и т.д.), нарастающий пропорционально распространенности поражения (один, два или несколько сосудистых бассейнов) [28].

Опыт использования полной дозы пероральных антикоагулянтов при атеротромбозе, в основном, ограничивается больными ИБС, перенесшими ИМ, и получавшими варфарин, или варфарин в комбинации с АСК [29-30]. Напомним, что исследования, продемонстрировавшие эффективность и приемлемую безопасность варфарина, проводились до получения доказательств эффективности ДАТТ и ранней ЧКВ у больных ОКС. Естественно, что назначение антикоагулянта на фоне подобного более агрессивного лечения сопряжено с большим количеством проблем. Известно, что многокомпонентная анти тромботическая терапия, включающая полную дозу любого антикоагулянта и один, или два антиагреганта, не улучшает выживаемость больных, сопровождается неприемлемо высоким риском кровотечений, и может быть рекомендована лишь в течение короткого времени после ОКС или ЧКВ в случае дополнительных показаний – фибрилляции предсердий, недавнего венозного тромбоза и т.п. [26].

Немногочисленные попытки назначения варфарина больным с АПАНК успехом не увенчались в связи с двух-трехкратным увеличением риска крупных кровотечений. В настоящее время прием этого препарата может обсуждаться только для улучшения проходимости венозных шунтов [6, 14]. Польза такого лечения не ясна, и продолжительность никак не оговаривается.

Пожалуй, наиболее перспективным можно считать сочетание антиагрегантного лечения с невысокой (т.е., не подходящей для самостоятельной профилактики тромбоэмболий) дозой перорального антикоагулянта прямого действия. До недавнего времени единственным успешным исследованием такого рода был ATLAS ACS 2 TIMI 51 [32] с ривароксабаном, назначаемым в дозе 2,5 мг 2 р/с. Напомним, что в это исследование включались больные ОКС высокого риска, завершившие первоначальную стратегию лечения, и не имевшие серьезной опасности кровотечений. Дополнительное назначение ривароксабана приводило к достоверному снижению всех ишемических событий при приемлемом риске геморрагий, результатом чего стало снижение смертности как от сосудистых, так и от любых причин, соответственно, на 32% и 34%. Полученные данные явились основанием

для включения «сосудистой» дозы ривароксабана в возможные опции вторичной профилактики ОКС высокого риска в странах Европейского союза и в России [32-35].

Столь удачный подход (одновременное воздействие на оба звена системы гемостаза) было решено реализовать на стабильных больных высокого риска в исследовании COMPASS [36, 37], результаты которого были впервые доложены осенью 2017 г. Это исследование охватывало широкий круг больных со стабильными проявлениями атеротромбоза различной локализации.

Одну из групп составили больные стабильной ИБС высокого риска [38]. Критериями такого диагноза служили: перенесенный ИМ, многососудистое поражение коронарного русла с симптомами (в т.ч. – в анамнезе), многососудистое ЧКВ или шунтирование. Важно, что для лиц моложе 65 лет требовалось сопутствующее поражение любого периферического бассейна (включая бессимптомное снижение ЛПИ), или два дополнительных фактора риска: диабет, нарушение функции почек, недостаточность кровообращения, нелакунарный ишемический инсульт давностью более 1 мес.

Еще одна группа объединяла больных с периферическим атеросклерозом [39] – сонных артерий и артерий нижних конечностей. Критериями включения были: анамнез реваскуляризации нижних конечностей, или ампутации в связи с заболеванием артерий, наличие ПХ в сочетании с как минимум одним дополнительным критерием – низким ЛПИ, документально подтвержденным стенозом артерий ног $\geq 50\%$, сопутствующим поражением каротидного бассейна (реваскуляризация или бессимптомный каротидный стеноз $\geq 50\%$ по данным УЗДС или ангиографии). К этой группе относили также лиц с ИБС, имевших бессимптомное снижение ЛПИ < 0.9 (причины отнесения таких больных к категории высокого риска изложены в предыдущих разделах статьи).

Больные были распределены в три группы лечения: аспирином (как это принято в настоящее время всеми экспертными организациями), АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 р/д и монотерапии ривароксабаном 5 мг 2 р/д. Логично, что основными критериями исключения были высокий риск кровотечений, потребность в ДАТТ (например, после недавнего ОКС или ЧКВ), выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин), а также сопутствующий прием лекарств, не позволяющий назначить ключевой препарат исследования. Критериями оценки эффективности были случаи ТО (сосудистая смерть, ИМ, инсульт), а безопасности – случаи крупных кровотечений, определяемых в соответствии с модифицированной классификацией международ-

ной ассоциации по тромбозу и гемостазу (смертельные, в критический орган, требующие операции или госпитализации).

Сразу оговоримся, что дальнейшее обсуждение будет касаться групп АСК и комбинированного лечения. По вполне понятным причинам монотерапия ривароксабаном 5,0 мг представляет меньший практический интерес, тем более что ишемические исходы в этой группе практически не отличались от таковых на аспирине, а кровотечений, в т.ч. внутримозговых, было несколько больше.

Средняя продолжительность лечения составила 23 мес (для сравнения, в упомянутом выше исследовании ATLAS [32] больные лечились на протяжении 13,3 месяцев). За это время частота комбинированной первичной конечной точки эффективности в группах АСК и АСК с ривароксабаном составила 5,4% против 4,1% (OR=0,76; 95%ДИ=0,66-0,86; $p<0,001$; рис. 3). Анализ отдельных компонентов эффективности показал, что добавление ривароксабана к АСК снижало, в первую очередь, риск сосудистой смерти (на 22%), смерти от ИБС (на 27%) и ИИ (на 49%).

Логично, что крупных кровотечений было больше при сочетании АСК с ривароксабаном в сравнении с АСК: 3,1% против 1,9% (OR=1,70; 95%ДИ 1,40-2,05;

$p<0,001$). Однако случаев наиболее тяжелых кровотечений (внутричерепных и фатальных) было мало во всех группах лечения и достоверного их прироста на фоне добавления ривароксабана не было. Соотношение эффективности и безопасности указывало на очевидные преимущества комбинированной терапии, назначение которой реализовалось значимым снижением смертности от любых причин (OR=0,82; 95%ДИ 0,71-0,96; $p=0,01$; табл. 1). Показатель совокупной клинической пользы, учитывающий сосудистую смерть, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения и кровотечения в критический орган, также был лучше при добавлении ривароксабана (OR=0,80; 95%ДИ 0,70-0,91; $p<0,001$).

Эффекты комбинированной терапии в группах, набранных в связи с наличием ИБС или ЗПА, в целом соответствовали результатам основного исследования. Можно лишь добавить, что больные с ЗПА ожидаемо характеризовались худшим прогнозом в сравнении с больными ИБС (и имели, таким образом, дополнительные аргументы в пользу интенсификации лечения). Кроме того, в этой подгруппе была отмечена дополнительная польза в виде снижения риска любых негативных исходов, связанных с конечностью (острой ишемии, проксимальной ампутации и т.д.). До недав-

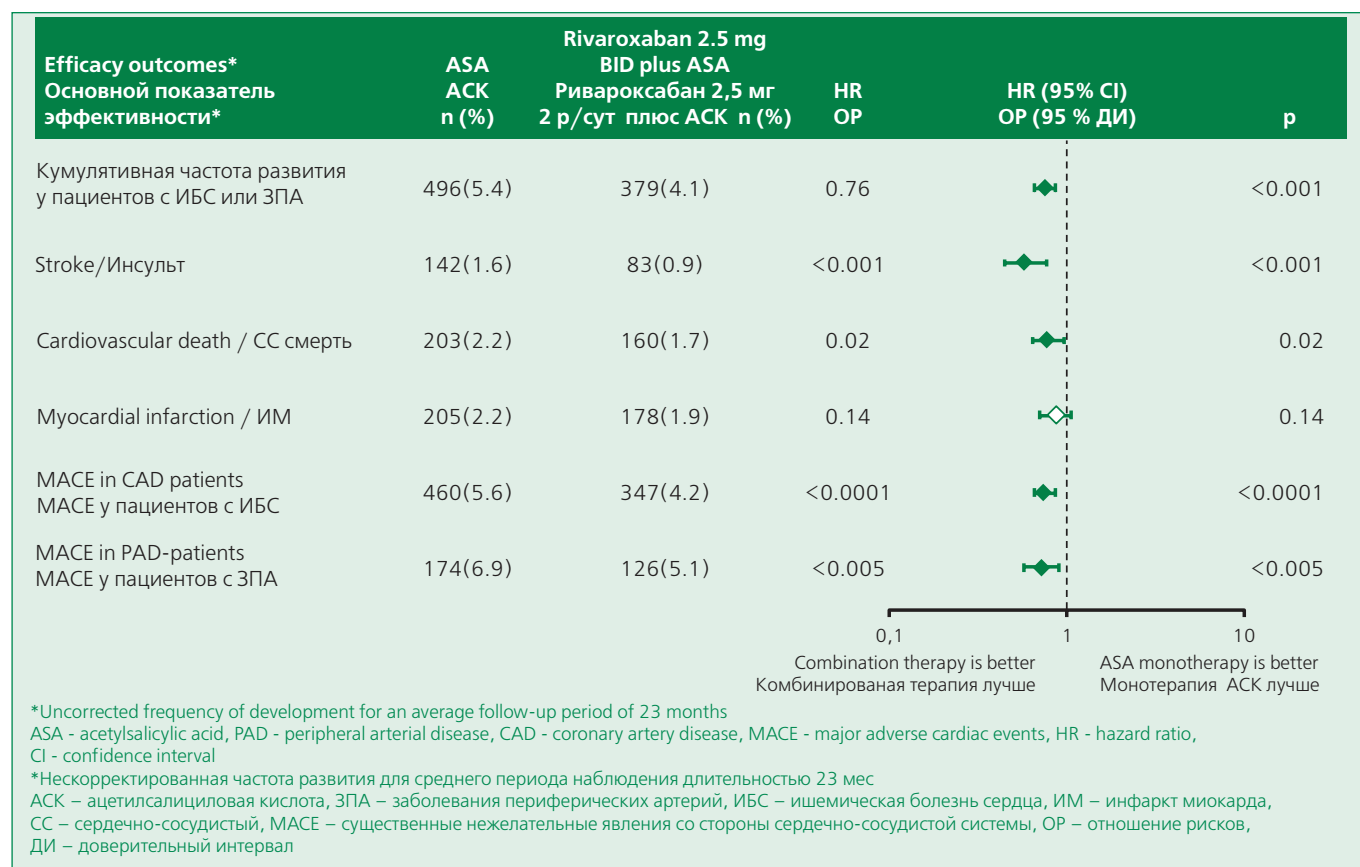


Figure 3. COMPASS study. The efficacy of treatment in the ASA or combination of ASA with rivaroxaban

Рисунок 3. Исследование COMPASS. Показатели эффективности лечения в группах АСК или комбинации АСК с ривароксабаном

Table 1. COMPASS study. Bleeding events and net clinical benefit of treatment in ASA or combinations of ASA with rivaroxaban

Таблица 1. Исследование COMPASS. Показатели безопасности и чистой клинической выгоды лечения в группах АСК или комбинации АСК с ривароксабаном

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения длительностью 23 мес	АСК n (%)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут+АСК n (%)	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	p
Первичная конечная точка безопасности: Большие кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40-2,05)	< 0,001
• Фатальные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67-3,33)	0,32
• Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59-2,04)	0,77
• Не связанное с ВЧК нефатальное симптомное кровотечение в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89-2,29)	0,14
• Другие большие кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49-2,36)	< 0,001
Чистая клиническая выгода (частота смертельных исходов по причине ССЗ, инсульта, ИМ, фатальных кровотечений или клинически выраженных кровотечений в критические органы)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70-0,91)	< 0,001
Общая смертность*	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71-0,96)	0,01

*Номинально статистически значимое различие, поскольку исследование было прекращено примерно за 1 год до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности; пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимости=0,0025

АСК – ацетилсалициловая кислота, ВЧК – внутричерепные кровоизлияния, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМ – инфаркт миокарда

него времени подобное благоприятное «периферическое» действие было зарегистрировано лишь у ворапаксара [27], прием которого, как указано выше, имел серьезные ограничения, связанные с опасностью тяжелых кровотечений.

Результаты исследуемого лечения оставались неизменными в различных подгруппах, сформированных при разделении больных по возрасту, полу, географическому региону, расовой принадлежности, массе тела, функции почек и сопутствующим факторам риска (анамнез и давность ИМ, предшествующая ЧКВ, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, уровень холестерина) и т.д. С практической точки зрения очень важным являлось сохранение пользы от добавления ривароксана у пациентов, ведение которых полностью соответствовало действующим стандартам вторичной профилактики (отсутствие курения, прием β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ/сартанов и гиполипидемических препаратов).

Таким образом, впервые за много лет появилась новая опция анти тромботического лечения, позволяющая существенно улучшить исходы у очень широкого круга стабильных больных с атеротромбозом. С формальной точки зрения обсуждавшаяся выше «интенсификация» терапии подходит для всех больных, соответствующих критериям отбора в исследование COMPASS. Полагают, что в реальной клинической практике примерно половина больных с атеротромбозом может удовлетворять критериям COMPASS. По крайней мере, именно такие данные были получены при ретроспективном применении соответствующих

правил отбора к больным, включенным в регистр REACH, который, как принято считать, достаточно хорошо приближен к условиям реальной жизни [40].

Тем не менее, хотелось бы выделить категории пациентов, которым новая опция лечения может быть адресована в первую очередь. По понятным причинам, это могут быть больные с распространенным атеросклеротическим поражением, встречающимся достаточно часто в рутинной практике врачей различных специальностей – кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых хирургов и т.д. В исследовании COMPASS сопутствующее поражение одного или двух периферических сосудистых бассейнов совершенно справедливо рассматривалось как дополнительный фактор риска, учитываемый при отборе больных, в частности – больных ИБС. В идеале для выявления ЗПА может быть использовано ультразвуковое сканирование сонных артерий и артерий ног (при наличии соответствующего оснащения, финансирования и квалифицированного персонала). В реальной жизни обследование вполне можно упростить, ориентируясь, в первую очередь, на симптомы/данные осмотра, подозрительные в отношении АПАНК, а также на значения ЛПИ. При этом ЛПИ возможно измерять как с помощью доплеровского датчика, так и путем простой пальпации пульса (именно это и делали исследователи COMPASS).

В заключение следует остановиться на продолжительности двойной терапии. Точно ответить на этот вопрос, исходя из данных COMPASS, невозможно, поскольку исследование было прекращено досрочно, приблизительно за 1 год до запланированного срока,

в связи с явным преимуществом комбинации АСК с ривароксабаном. Вполне возможно, что лечение должно продолжаться неопределенно долго – при хорошей переносимости и отсутствии кровотечений.

В этой связи считаем необходимым высказать несколько замечаний, касающихся возможности минимизировать риск. В частности, следует более внимательно относиться к лицам старшего возраста (>75 лет) и к женщинам (как и в других исследованиях, эти категории больных оказались более уязвимыми в отношении кровотечений). Так же, как и в большинстве исследований анти тромботической терапии в COMPASS чаще всего встречались кровотечения из желудочно-кишечного тракта, а критичным для их развития был первый год от начала лечения. Из этого можно сделать важный практический вывод о том, что большинство таких кровотечений имеет тот или иной скрытый источник, проявляющийся на фоне лечения. Соответственно, скрининговое эндоскопическое обследование может быть вполне разумно до «интенсификации» терапии. Традиционно для снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта используются ингибиторы протонного насоса. В то же время, длительное применение этих лекарств имеет ряд негативных эффектов, включая инфекции различной локализации, остеопороз, нарушение функции почек и т.д. [41]. Целесообразность блокады протонного насоса (пантопразол) также изучалась в соответствии с дизайном COMPASS [36], однако на сегодняшний день результаты этой части исследования остаются недоступными.

Заключение

Распространенный (мультифокальный) атеросклероз с вовлечением периферических артерий является признанным фактором, увеличивающим вероятность неблагоприятных исходов, прежде всего – тромбозов различной локализации. Опыт многочисленных клинических исследований и регистров, выполненных в последние десятилетия, свидетельствует о высокой частоте распространенного атеросклероза, превышающей 25% среди различных категорий больных высокого сосудистого риска.

References / Литература

1. Juergens J.L., Barker N.W., Hines E.A. Arteriosclerosis obliterans: review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation*. 1960;21:188-95.
2. Dormandy J., Mahir M., Ascadly G., et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989;30:50-7.
3. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: The Whitehall Study. *Circulation*. 1990;82(6):1925-31. doi: 10.1161/01.CIR.82.6.1925.
4. Criqui M.N., Langer R.D., Fronek A., et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial occlusive disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6. doi: 10.1056/NEJM199202063260605.
5. Wilterdink J.L., Easton J.D. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 1992;49:857-63.

В значительной части случаев сопутствующее ЗПА не имеет каких-либо клинических проявлений, и может требовать активного скрининга в виде ультразвукового исследования артерий и/или измерения ЛПИ. Последняя процедура представляется весьма доступной, не требует высококвалифицированного персонала и дорогостоящей техники, и может быть реализована в условиях обычного амбулаторного приема врачами различных специальностей.

Обнаружение распространенного атеросклероза, ассоциирующегося с высоким риском ТО, может являться основанием для более активного, нежели чем аспирин, анти тромботического лечения. До недавнего времени единственным вариантом «интенсификации» терапии был дополнительный прием блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Однако рутинное назначение ДАТТ при стабильных проявлениях атеротромбоза (даже в случае очень высокого риска, связанного, например, с распространенным сосудистым поражением) не поддерживается современными рекомендациями. Возможное исключение составляют больные, перенесшие ИМ и/или подвергнутые ЧКВ, у которых наличие сопутствующего ЗПА может являться аргументом для продления ДАТТ свыше стандартного срока.

Опыт исследования COMPASS, продемонстрировавший целесообразность одновременного воздействия на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, может быть применен в отношении большинства больных с распространенным атеросклеротическим поражением, не имеющих высокого риска кровотечений и выраженных нарушений функции почек. Необходимыми условиями для внедрения многокомпонентной терапии в реальную практику должны явиться изменения (обновления) соответствующих клинических рекомендаций, а также государственная поддержка с целью обеспечения отдельных категорий пациентов

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 the authors' own opinion.

6. Halliday A., Bax J.J. The 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Mar;55(3):301-302. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.03.004.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
8. Komarov A.L., Panchenko E.P. The damage frequency of different vascular beds and medical treatment of patients with high atherothrombotic risk. Russian results of the international research AGATHA. *Kardiologiya*. 2004;44(11):39-44. (In Russ.) [Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология*. 2004;44(11):39-44].

9. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180-9. doi: 10.1001/jama.295.2.180.
10. Panchenko E.P. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of russian population of REACH registry) *Kardiologiya*. 2009;10:9-15. (In Russ.) [Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009;10:9-15].
11. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L. et al. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
12. 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;45:2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
13. 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):2315-381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
14. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69(11):71-126 doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.007.
15. Lower extremity peripheral artery disease. Clinical guidelines (2016). Available at: <https://racs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf>. Checked by Apr 17, 2018. (In Russ.) [Заболевания артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации (2016). Доступно на: <https://racs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf>. Проверено 17.04.2018].
16. Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24. doi:10.1001/jama.286.11.1317.
17. Resnick H.E., Lindsay R.S., McDermott M.M. et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109(6):733-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54.
18. Komarov A.L., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B. et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J*. 2002;23(16):1309-16.
19. Komarov A.L. D-dimer and function of platelets as predictors of thrombotic events in patients with peripheral arterial disease of the lower extremities (results of 5 years' observation). *Kardiologiya*. 2000;9:16-22. (In Russ.) [Комаров А.Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения). *Кардиология*. 2000;9:16-22].
20. Hiatt W.R., Fowkes F.G., Heizer G. et al. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017;376(1):32-40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
21. Johnston S.C., Amarenco P., Albers G.W. et al. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375(1):35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
22. 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;354:1706-17. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
23. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982-8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
24. Franzona A., Piccolo R., Gargiulo G. et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):795-803. doi:10.1001/jamacardio.2016.2811.
25. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F. et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(23):2719-2728. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
26. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2017;0:1-48 doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
27. Bonaca M.P., Scirica B.M., Creager M.A. et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRAP-TIMI 50. *Circulation*. 2013;127(14):1522-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000679.
28. Panchenko E., Dobrovolsky A., Davletov K. et al. D-dimer and fibrinolysis in patients with various degrees of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1995;16(1):38-42.
29. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74. doi: 10.1056/NEJMoa020496.
30. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: An updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27:519-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehi485.
31. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
32. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37: 67-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
33. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;0:1-66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
34. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
35. Ruda M.Y., Averkov O.V., Panchenko E.P., Yavelov I.S. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2017;57(8):80-100. (In Russ.) [Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2017;57(8):80-100].
36. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027-1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
37. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al., on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
38. Connolly S.J., Bosch J., Eikelboom J.W., Bosch J. et al on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
39. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 10. pii: S0140-6736(17)32409-1. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
40. Darmon A., Bhatt D.L., Elbez Y. et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J*;39(9):750-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx658.
41. Safety of Long-Term PPI Use. *JAMA*. 2017;318(12):1177-8. doi:10.1001/jama.2017.13272.

About the Authors:

Andrei L. Komarov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology

Elena S. Novikova – MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology

Ekaterina V. Guskova – MD, PhD, Cardiologist, National Pirogov Medical Surgical Center

Elena B. Yarovaya – PhD (Mathematics and Physics), Professor, Chair of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University

Anatoly N. Samko – MD, PhD, Professor, Head of Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Center of Cardiology

Elizaveta P. Panchenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., в.н.с., отдел клинических проблем атеротромбоза, НИИЦ кардиологии

Новикова Елена Степановна – аспирант, отдел клинических проблем атеротромбоза, НИИЦ кардиологии

Гуськова Екатерина Владимировна – к.м.н., врач-кардиолог, НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Ярлова Елена Борисовна – д.ф.-м.н., профессор, кафедра теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения, НИИЦ кардиологии

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, НИИЦ кардиологии

Какие возможности предоставляет прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом?

Михаил Юрьевич Гиляров^{1,2*}, Екатерина Владимировна Константинова^{1,3}

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

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

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

Целью обзора является представление возможностей и перспективы применения прасугрела – препарата третьего поколения тиаенопиридиновых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Ведущее патогенетическое звено ОКС – внутрикоронарный тромбоз, который развивается на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки. Использование ацетилсалициловой кислоты, и в дополнение к ней – второго антиагреганта, известное как двойная антиагрегантная терапия, является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. В связи с определенными ограничениями в применении клопидогрела в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС и выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), прежде всего, должна быть рассмотрена возможность назначения прасугрела или тикагрелора. Терапия прасугрелом ассоциируется с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом у пациентов умеренного или высокого риска, у которых выполняется ЧКВ. В связи с более высоким риском кровотечения и отсутствием клинических преимуществ в отдельных подгруппах прасугрел не может назначаться у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Если после тщательной индивидуальной оценки отношения польза-риск принимается решение в пользу назначения препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в два раза. Данные реальной клинической практики показали, что при соблюдении этих рекомендаций прасугрел демонстрирует оптимальную эффективность, безопасность, и даже более значимое влияние на прогноз пациентов, чем по данным клинических исследований.

Прасугрел способен внести существенный вклад в снижение частоты таких сердечно-сосудистых событий, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт у пациентов с ОКС, у которых выполняется ЧКВ.

Ключевые слова: прасугрел, двойная антиагрегантная терапия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, клопидогрел, прогноз, безопасность терапии.

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Какие возможности предоставляет прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):284-291. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-284-291

What are the Opportunities of Prasugrel in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome?

Mikhail Yu. Gilyarov^{1,2*}, Ekaterina V. Konstantinova^{1,3}

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

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

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

The aim of the review is presenting the possibilities and perspectives of the third generation of thienopyridine P2Y₁₂ receptor inhibitor prasugrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS).

The main pathogenetic stage of ACS is intracoronary thrombosis, which develops on the surface of a damaged atherosclerotic plaque. The use of acetylsalicylic acid with addition of the second antiplatelet agent, so-called dual antiplatelet therapy, is a standard component in the treatment of any type of ACS, regardless of reperfusion and the selected treatment strategy. Due to some limitations in the use of clopidogrel as the second component of dual antiplatelet therapy, the possibility of prasugrel or ticagrelor usage should be considered in patients with ACS with percutaneous coronary intervention (PCI). Prasugrel therapy is associated with better clinical outcomes as compared with clopidogrel therapy in moderate or high-risk patients who undergo PCI. Because of higher bleeding risk and the lack of clinical benefits in special subgroups of patients, prasugrel must not be used in patients with a stroke or transient ischemic attack in the past. If, after a thorough individual benefit-risk assessment a decision is in favor of prescribing prasugrel to the patient older than 75 years or with a small body weight the maintenance dose of prasugrel is to be reduced by half. Real clinical practice data has shown that with following these recommendations prasugrel demonstrates optimal efficacy, safety, and even more significant impact on the prognosis than this in clinical trials.

Prasugrel is able to reduce significantly the incidence of cardiovascular events such as cardiovascular death, myocardial infarction and stroke in patients with ACS who undergo PCI.

Keywords: prasugrel, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, clopidogrel, prognosis, safety of treatment.

For citation: Gilyarov M.Y., Konstantinova E.V. What are the Opportunities of Prasugrel in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):284-291. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-284-291

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

Received / Поступила: 02.04.2018

Accepted / Принята в печать: 04.04.2018

Введение

Несмотря на совершенствование подходов к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, эти заболевания остаются главной причиной смертности в большинстве стран [1]. Так, в России в 2015 г. число умерших на 100000 человек от заболеваний этой группы составило 631,8 [2]. На первом месте среди причин сердечно-сосудистой смертности стоит ишемическая болезнь сердца (ИБС) (335,1 случаев на 100000 населения, или 52,5%), включая ее острые формы – острый коронарный синдром (ОКС) [2]. Эти данные определяют значимость выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ОКС с учетом всех имеющихся особенностей течения заболевания, развития возможных осложнений, и, прежде всего, патогенетических механизмов его развития.

Атеротромбоз и антиагреганты

У абсолютного большинства пациентов с ОКС причина его формирования обусловлена нарушением целостности (по механизму разрыва покрышки или эрозии эндотелия) атеросклеротической бляшки с формированием на ее поверхности тромба. В силу особенностей коронарных артерий, связанных с их небольшим диаметром, высокой скоростью кровотока в них и другими факторами, формирующийся в просвете венечной артерии тромб в большом количестве содержит тромбоциты. Можно сказать, что тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. После адгезии на поверхности поврежденной бляшки происходит активация тромбоцитов с выделением ими индукторов агрегации и возрастанием на их поверхности плотности гликопротеиновых рецепторов. Претерпевая конформационные изменения, гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы приобретают способность соединяться с фибриногеном даже в условиях быстрого кровотока. Комплекс гликопротеид IIb/IIIa рецепторы – фибриноген становится «мостиком» между тромбоцитами, что и приводит к формированию тромба в просвете инфаркт-связанной коронарной артерии [3].

В связи с тем, что атеросклероз – неуклонно прогрессирующее поражение артерий, развитие коронарного атеротромбоза ассоциируется не только с единовременным, но и со стойким и длительно сохраняющимся активным протромботическим состоянием, которое является результатом непрерывной активации тромбоцитов. Это во многом обуславливает наличие постоянно повышенной, и даже со временем нарастающей частоты сердечно-сосудистых (и церебро-вакулярных) событий после развития ОКС.

Кроме того, повреждение сосудистого эндотелия, неизбежно наблюдающееся при выполнении чрес-

кожного коронарного вмешательства (ЧКВ), является дополнительным стимулом как для немедленной адгезии, активации и агрегации тромбоцитов, так и для формирования пролонгированных протромботических реакций [4,5].

Таким образом, ингибирование процессов, регулирующих активацию тромбоцитов, является необходимым терапевтическим подходом к лечению и вторичной профилактике атеротромбоза (не только коронарной, но и другой локализации). В качестве средств выбора первичной профилактики, лечения в острой фазе и длительной вторичной профилактики у пациентов с ОКС в настоящее время используют дезагреганты.

Двойная антиагрегантная терапия

Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и, в дополнение к ней, второго антиагреганта, известное как двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), является стандартным компонентом лечения любого типа ОКС, независимо от проведения реперфузии и выбранной лечебной стратегии. Более 10 лет назад было убедительно доказано, что комбинирование АСК с клопидогрелом обладает достоверным преимуществом над монотерапией АСК [6-8].

В качестве второго компонента ДАТ клопидогрел может применяться у пациентов с ОКС любого типа, вне зависимости от риска неблагоприятного исхода и подхода к ведению больного (за исключением необходимости выполнения аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке). Кроме того, клопидогрел может служить альтернативой АСК при ее непереносимости (в сочетании с пероральными антикоагулянтами или в качестве монотерапии). Лимитирующей особенностью применения клопидогрела является тот факт, что от 5 до 40% больных резистентны к его применению [9]. В настоящее время установлены многие факторы, ассоциированные с резистентностью к клопидогрелу, включая генетические механизмы, которыми определяется интенсивность трансформации неактивного пролекарства (которым является клопидогрел) в печени в активный метаболит. Резистентность к клопидогрелу может ухудшать прогноз больных, перенесших острое коронарное событие [10].

В настоящее время, помимо клопидогрела, вторым компонентом ДАТ может быть выбран один из новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: тикагрелор или прасугрел, имеющие одинаковый класс и уровень доказанности по применению у пациентов с ОКС, подвергнувшихся ЧКВ, в отечественных и международных рекомендациях [11-13]. Согласно рекомендательным документам, у больных с ОКС с выполненным ЧКВ, не имеющих высокого риска кровотечений, а

также противопоказаний, предпочтение отдается терапии АСК в сочетании с прасугрелом или тикагрелом в течение не менее 12 мес, поскольку при надлежащем отборе больных это обеспечивает лучший клинический результат, чем сочетание АСК с клопидогрелом.

В то время как врачи в нашей стране уже накопили определенный опыт назначения тикагрелора, прасугрел только появляется в отечественной реальной клинической практике, при этом, можно отметить, что, например, в США он был одобрен к применению в 2009 г.

Прасугрел – тииенопириндин третьего поколения

Прасугрел – препарат третьего поколения тииенопиридиновых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Подобно тиклопидину и клопидогрелу, прасугрел является пролекарством, которое проходит через метаболическую трансформацию для превращения в активное действующее вещество [14].

В исследованиях со здоровыми добровольцами прасугрел продемонстрировал более сильное, быстрое и стабильное ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом [15,16].

При назначении пациентам с ИБС нагрузочной дозы прасугрела 60 мг (или 40 мг) ингибирование агрегации тромбоцитов было более выраженным, чем при назначении стандартной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг. Аналогично, при назначении поддерживающей дозы прасугрела 10 мг (или 15 мг) ингибирование тромбоцитов было более выраженным, чем при введении стандартной дозы клопидогрела 75 мг. Такие же закономерности наблюдались и в исследовании пациентов с ИБС с запланированным выполнением ЧКВ [17].

Применение прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ – доказательная база

На сегодняшний день клиническое использование прасугрела ограничено больными с ОКС, подвергнувшимися ЧКВ. Эффективность и безопасность препарата у этой категории больных изучались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction). В исследование включались больные ОКС как с подъемом сегмента ST (ОКСнST), так и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ, умеренного или высокого риска, у которых выполняли ЧКВ [18,19].

Согласно критериям включения, пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) могли быть включены в исследование в течение 12 ч от по-

явления симптомов (первичное ЧКВ) или в интервале от 12 ч до 14 дней от начала симптомов (отсроченное ЧКВ). Из включенных в исследование 13608 пациентов 3534 составляли больные с ИМнST, и 10074 пациентов имели нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). Согласно критериям включения, у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМбпST симптомы ишемии должны были сохраняться 10 мин или более, при условии их возникновения в течение 72 ч до рандомизации. Также условием включения больных с ОКСбпST было наличие 3 баллов и более по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), либо наличие отклонения сегмента ST на 1 мм и более, либо повышение биомаркера некроза миокарда в периферической крови. Таким образом, включенные в исследование больные с ОКСбпST относились к категории умеренного и высокого риска. Следует отметить, что, поскольку TRITON было спланировано как исследование пациентов с ОКС, у которых выполняли ЧКВ, обязательным было наличие перед рандомизацией информации о коронарной анатомии (и, таким образом, о том, подходил ли пациент для лечения методом ЧКВ, или нет). Основными критериями исключения являлись лечение любым тииенопиридином в период до 5 дней перед рандомизацией, кардиогенный шок, недавняя фибринолитическая терапия, геморрагический диатез, ишемический инсульт, перенесенный в предыдущие 3 мес [18].

Перед выполнением ЧКВ пациенты были рандомизированы в группы с нагрузочными дозами прасугрела 60 мг или клопидогрела 300 мг. Прасугрел назначался пациентам, ранее не принимавшим ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов. После стентирования пациенты получали поддерживающие дозы препаратов: прасугрел 10 мг или клопидогрел 75 мг/д в течение 6-15 мес. Все пациенты также получали АСК в дозе 75-162 мг/д.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности в исследовании TRITON являлось время до развития любого из следующих событий: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт. Среди вторичных конечных точек можно выделить оценку показателя частоты проведения экстренной реваскуляризации и развития тромбоза стента за весь период наблюдения.

Результаты эффективности в исследовании TRITON показали, что после выполнения интервенционного лечения прием прасугрела статистически значимо уменьшал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС, у которых выполняли ЧКВ, что отразилось в виде снижения относительного риска (ОР) на 19% [9,9% против 12,1%; ОР 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73-0,90; p<0,001]. Такая динамика

наблюдалась в группе у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМбпST, (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,73-0,93; $p=0,002$), и была даже более выраженной у пациентов с ИМпST (10% против 12,4%; ОР 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,97; $p=0,022$).

Таким образом, терапия прасургрелом ассоциировалась с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС умеренного или высокого риска, у которых выполняется ЧКВ.

В дополнение к основным конечным точкам с целью более полной оценки эффективности прасургрела в сравнении с клопидогрелом было проведено несколько определенных протоколом дополнительных анализов данных этого исследования [19,20,21].

Эффективность препарата в отдельных подгруппах пациентов

В исследовании TRITON наибольшие преимущества прасургрела в сравнении с клопидогрелом наблюдались, помимо вышеупомянутых пациентов с ИМпST, в таких значимых подгруппах пациентов, как пациенты с сахарным диабетом (СД) и со стентами в коронарных артериях.

Установлено, что СД является фактором, неблагоприятно влияющим на течение ИБС, включая выраженность поражения атеросклерозом коронарных артерий (КА), скорость и частоту развития сердечной недостаточности, почечной недостаточности, кардиогенного шока и летального исхода [22,23].

В исследовании TRITON у пациентов с ОКС и СД ($n=3146$) эффективность и безопасность прасургрела были большими, чем у пациентов без СД. На фоне применения прасургрела у пациентов с СД наблюдалось уменьшение частоты достижения первичной конечной точки эффективности на 30%, а комбинированной конечной точки (смерть по любой причине, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, не связанные с коронарным шунтированием большие кровотечения по TIMI) – на 26% (14,6% против 19,2%; ОР 0,74; 95% ДИ: 0,62-0,89; $p=0,001$) [24].

Среди включенных в исследование TRITON пациентов с ОКС у 12844 пациентов (94% всей популяции) были установлены стенты в коронарной артерии (все типы). У пациентов со стентами эффективность прасургрела была выше по сравнению с клопидогрелом (12,0% против 13,7%; ОР 0,86; 95% ДИ: 0,77-0,95; $p=0,002$) [21]. Наибольшее преимущество перед клопидогрелом прасургрел продемонстрировал в подгруппе больных ($n=5743$) с имплантированными стентами с лекарственным покрытием. Снижение относительного риска развития тромбоза стента в этой подгруппе за весь период наблюдения составило 64% (0,84% против 2,31%; ОР 0,36; 95% ДИ: 0,22-0,58; $p<0,0001$) [21].

Наряду с оценкой эффективности и безопасности в подгруппах пациентов был проведен этапный анализ выживаемости с использованием фиксированного времени от начала лечения. Результаты исследования TRITON показали, что уже в первые 3 дня после рандомизации прасургрел показал более выраженное снижение частоты первичной конечной точки по сравнению с клопидогрелом (4,7% против 5,6%; ОР 0,82; 95% ДИ: 0,71-0,96; $p=0,01$), что свидетельствует о статистически значимом снижении относительного риска на 18% в острой фазе атеротромботического события в коронарных артериях. Эффективность сохранялась также и в период, начиная с 3-го дня, и до конца исследования (5,6% против 6,9% за 15 мес; ОР 0,80; 95% ДИ: 0,70-0,93; $p=0,003$), что свидетельствует о статистически значимом снижении относительного риска развития сердечно-сосудистых событий на 20% при длительном назначении прасургрела в поддерживающей дозе пациентам с ОКС.

Безопасность терапии

Актуальным вопросом выбора оптимальной терапии для конкретного пациента является вопрос переносимости отдельных лекарственных препаратов, и оценка риска проводимого лечения в целом. В частности, важным аспектом применения антитромботических препаратов является вопрос безопасности. Возможное повышение риска развития кровотечений при применении новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов является закономерной «оборотной стороной медали» их эффективности.

В исследовании TRITON были установлены ниже следующие конечные точки для оценки безопасности проводимой терапии: развитие не связанных с коронарным шунтированием (КШ) больших кровотечений (по классификации TIMI); не связанных с КШ жизнеугрожающих кровотечений (по классификации TIMI); не связанных с КШ больших или малых кровотечений (по классификации TIMI) [18,25].

В общей популяции пациентов с ОКС в исследовании TRITON риск кровотечений при назначении прасургрела оказался выше, чем при назначении клопидогрела (2,4% против 1,8%; ОР 1,32; 95% ДИ: 1,03-1,68; $p=0,03$ по большим кровотечениям; 1,4% против 0,9%; ОР 1,52; 95% ДИ: 1,08-2,13; $p=0,01$ по не связанным с КШ жизнеугрожающим кровотечениям; 5,0% против 3,8%; ОР 1,31; 95% ДИ: 1,11-1,56; $p=0,002$ по не связанным с КШ большим или малым кровотечениям) [19].

По данным 15-месячного наблюдения соотношение эффективности и безопасности терапии прасургрелом существенно различалось в отдельных подгруппах больных. Риск кровотечения был сравнительно наибольшим в трех подгруппах пациентов: с

инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе; у пожилых пациентов в возрасте 75 лет и старше; у больных с массой тела менее 60 кг.

При исключении из анализа пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, в возрасте 75 лет и старше, и с массой тела менее 60 кг, у остальных – значительного большинства пациентов (80%) – между группами пациентов, находившихся на терапии прасургрелом и клопидогрелом, отсутствовала статистически значимая разница по риску развития больших кровотечений по TIMI ($p=0,17$). У этих 80% пациентов терапия прасургрелом ассоциировалась со снижением комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт, нефатальное большое кровотечение (по TIMI) на 20% ($p<0,001$) [26].

Таким образом, прасургрел может быть рекомендован больным с ОКС, не имеющим чрезмерно высокого риска кровотечений, и не может быть рекомендован в отдельных подгруппах: у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, пациентам в возрасте 75 лет и старше, и с массой тела 60 кг и менее. Если лечащий врач после тщательной индивидуальной оценки соотношения «польза-риск» принимает решение о назначении препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в два раза, и составляет 5 мг 1 р/сут.

Необходимо отметить, что в тех подгруппах больных, где профиль эффективности препарата был самым благоприятным, риск кровотечений не имел статистически значимых различий в сравнении с пациентами, получающими терапию клопидогрелом. Поэтому с позиций данных, полученных в крупном рандомизированном исследовании, пациенты с ИМпСТ, пациенты с ОКС и ЧКВ с СД, и/или со стентами в коронарных артериях являются пациентами, у которых возможность назначения прасургрела как компонента двойной антиагрегантной терапии должна быть обязательно рассмотрена с позиции доказательной медицины.

Прасургрел или тикагрелор?

Отечественные и европейские рекомендательные документы отдают предпочтение применению прасургрела и тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС с выполненным ЧКВ. Оба препарата продемонстрировали способность более быстрой и выраженной ингибирующей способностью в отношении тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом, а их клинические преимущества подтвердили крупные клинические исследования, важнейшими из которых можно назвать исследования TRITON и PLATO. Полученные в этих исследованиях данные по эффективности и безопасности прасургрела и тикагрелора крайне

сложно сопоставлять, так как существовали очевидные различия в популяции включенных пациентов, и в дизайне исследований [27-29].

Несмотря на то, что прасургрел и тикагрелор являются блокаторами $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов, они обладают различной фармакодинамикой, межлекарственными взаимодействиями и побочными эффектами [31]. При переходе с одного из этих препаратов на другой выражено меняется активность тромбоцитов [30,31].

На сегодняшний день нет данных какого-либо крупного рандомизированного клинического исследования по прямому сравнению эффективности и безопасности прасургрела и тикагрелора, за исключением недавно опубликованного исследования PRAGUE-18 (PRimary Angioplasty in patients with myocardial infarction transferred from General community hospitals to angioplasty Units of tertiary cardiology centers with or without Emergency thrombolysis) [32]. Результаты исследования PRAGUE-18 не показали какой-либо статистической разницы по эффективности и безопасности данных препаратов. Необходимо отметить, что исследование было завершено досрочно, так как промежуточный статистический анализ показал невозможность прийти к однозначным выводам, опираясь на размер включенной в исследование выборки больных.

Данные реальной клинической практики

Очевидно, что полнота информации, необходимой врачу для принятия оптимального решения о выборе терапии персонализировано для каждого пациента, может быть достигнута только тогда, когда данные реальной клинической практики дополняют результаты рандомизированных клинических исследований.

В 2018 г. Ivan Olier с соавторами опубликовали данные крупного регистра, собравшего данные по 89067 пациентам с ИМпСТ, которым с января 2007 г. по декабрь 2014 г. выполнялось первичное ЧКВ в различных медицинских центрах Англии и Уэльса [33]. Основной целью исследования была оценка 30-дневной и годовой летальности после выполнения ЧКВ в 3 группах пациентов: получавших клопидогрел, прасургрел или тикагрелор. Анализ данных методом логистической регрессии показал, что назначение прасургрела ассоциировалось со значительно более низкой смертностью, чем назначение клопидогрела как через 30 дней (ОР 0,87; 95% ДИ: 0,78-0,97; $p=0,014$), так и через год после процедуры (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,82-0,97; $p=0,011$). Тикагрелор в сравнении с клопидогрелом не продемонстрировал статистически значимых различий по показателю 30-дневной (ОР 1,07; 95% ДИ: 0,95-1,21; $p=0,237$)

и годовой (ОР 1,058; 95% ДИ: 0,96-1,16; $p=0,247$) летальности. При этом назначение тикагрелора в сравнении с прасугрелом было ассоциировано со статистически значимо более высокими показателями 30-дневной и годовой летальности после первичного ЧКВ, соответственно, через 30 дней (ОР 1,22; 95% ДИ: 1,03-1,44; $p=0,020$) и через год (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,04-1,35; $p=0,01$).

Заслуживают внимания также данные одноцентрового регистра проведенного в США, результаты которого были опубликованы Mohamed Khayata с соавторами в 2017 г. [34]. Авторами был проведен ретроспективный анализ данных всех пациентов, поступивших в клинику Cleveland Clinic Akron General с января 2011 г. по март 2016 г., и вошедших в Национальную Американскую сердечно-сосудистую базу данных. Всем пациентам был установлен диагноз ОКС, проведено ЧКВ, и назначена ДАТ, вторым компонентом которой был либо клопидогрел, либо прасугрел, либо тикагрелор. Спустя 24 ч после назначения блокатора $P2Y_{12}$ -рецепторов оценивалась частота неблагоприятных событий (кардиогенный шок, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, кровотечение, необходимость в искусственной вентиляции легких). Всего в окончательный анализ вошли 1388 пациентов. В группе пациентов, получавших прасугрел ($n=244$), в течение 24 ч после приема препарата наблюдалась сравнительно более низкая частота общего числа неблагоприятных событий ($p=0,049$), а также частота развития кровотечений ($p=0,028$) и сердечной недостаточности ($p=0,002$). Сравнительно самая высокая частота развития кровотечений и сердечной недостаточности наблюдалась в группе клопидогрела (куда вошли 1012 пациента). Очевидными ограничениями для однозначной трактовки данных этого исследования являются проведение его в одном центре, ретроспективный характер, отсутствие рандомизации пациентов, значительная неравномерность числа пациентов на каждом типе терапии, и некоторые другие.

С позиций доказательной медицины представляется невозможным делать однозначные выводы и давать определенные рекомендации, опираясь на данные только реальной клинической практики, не подтвержденные данными крупных клинических исследований. Но нельзя не отметить, что полученные данные многоцентрового регистра Англии и Уэльса демонстрируют значимое преимущество прасугрела по влиянию на прогноз пациентов с ИМпST в крупном исследовании с участием более чем 89 тыс пациентов. Также в вышеописанном регистре, выполненном в США, выявлена значительная разница в безопасности терапии и клиническими исходами у пациентов с ОКС

в зависимости от типа препарата в составе ДАТ. Несмотря на все существующие ограничения, данные реальной клинической практики предоставляют важную информацию, помогающую врачу при принятии клинических решений.

Замена второго антиагреганта в составе двойной терапии

Европейские рекомендации по двойной антиагрегантной терапии пациента с ИБС 2017 г. допускают перевод с одного антиагреганта на другой как при проведении ЧКВ, так и после его выполнения [35]. При переводе пациента на терапию прасугрелом после лечения клопидогрелом в суточной дозе 75 мг в течение 10 дней наблюдается сходное или более выраженное ингибирование агрегации тромбоцитов. Перевод на прасугрел осуществляется через однократный прием пациентом нагрузочной дозы препарата 60 мг.

Заключение

Несмотря на прогресс, достигнутый за последние годы в профилактике, диагностике и лечении пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией, различные формы ИБС остаются лидирующими причинами смерти и снижения качества жизни больных, и составляют существенное экономическое бремя для системы здравоохранения.

Ключевую роль в лечении и профилактике ОКС играет антитромботическая терапия. ДАТ имеет решающее значение для предотвращения серьезных неблагоприятных событий, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и тромбоз стента у пациентов с ОКС. В связи с определенными ограничениями в применении клопидогрела в качестве второго компонента ДАТ у пациентов с ОКС с ЧКВ врач, прежде всего, должен рассмотреть возможность назначения прасугрела или тикагрелора.

Оптимальный выбор препарата должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой, накопленной по результатам рандомизированных клинических исследований, в соответствии с выбранным подходом к реперфузии и стратегии ведения каждого пациента.

Важным вопросом является переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения.

Терапия прасугрелом в составе ДАТ ассоциируется с лучшими клиническими исходами по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС умеренного или высокого риска, у которых выполняется ЧКВ. В связи с более высокими уровнями кровотечения и отсутствием клинических преимуществ в отдельных подгруппах, прасугрел не может назначаться у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. Если после тщательной индивидуальной оценки отношения польза-риск

принимается решение в пользу назначения препарата пациенту старше 75 лет или с малой массой тела, то поддерживающая доза препарата снижается в два раза.

Данные, полученные в реальной клинической практике, показали, что при соблюдении этих рекомендаций, прасургел демонстрирует оптимальную эффективность, безопасность и даже более значимое влияние на прогноз пациентов, чем по данным клинических исследований.

References / Литература

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152.
2. Demographic Yearbook of Russia (2015). Moscow: Rosstat; 2015. (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2015). М.: Росстат; 2015].
3. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451:914-8. doi: 10.1038/nature06797.
4. Le Breton H., Plow E.F., Topol E.J. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(7):1643-51. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00417-2.
5. Mehta S.R., Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):79S-88S. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02831-0.
6. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
7. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522.
8. 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.
9. Fitzgerald D.J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology*. 2007;114-120. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.114.
10. De Miguel A., Ibanez B., Badimon J.J. Clinical implications of clopidogrel resistance. *Thromb Haemost*. 2008;100:196-203.
11. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (part 1). Guidelines of the Society of Specialists in Emergency Cardiology. *Emergency Cardiology*. 2014;(1):42-62. (In Russ.) [Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная Кардиология. 2014;(1):42-62].
12. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
13. 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):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
14. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D., et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153(1):66. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.010.
15. Asai F., Jakubowski J.A., Naganuma H., et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetics of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor: a single ascending dose study in healthy humans. *Platelets*. 2006;17(4):209-17. doi: 10.1080/09537100600565551.
16. Jakubowski J.A., Payne C.D., Brandt J.T., et al. The platelet inhibitory effects and pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(3):377-84. doi: 10.1097/01.fjc.0000210069.47205.c0.
17. Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L., et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116(25):2923-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740324.
18. Wiviott S.D., Antman E.M., Gibson C.M., et al. Evaluation of Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRITON-TIMI 38. *Am Heart J*. 2006;152(4):627-35. doi: 10.1016/j.ahj.2006.04.012.

Прасургел – это важный компонент современной антиагрегантной терапии, способный внести существенный вклад в снижение частоты таких сердечно-сосудистых событий, как сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт.

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

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

19. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
20. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A., et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRITON to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-33. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.002.
21. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9621):1353-63. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60422-5.
22. Wu T., Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2002;7(4):199-200.
23. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141(2):190-9. doi: 10.1067/mhj.2001.112404.
24. Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J., et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with Prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061.
25. Wiviott S., Antman E., Winters K., et al. Randomized comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005;111:3366-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815.
26. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D., et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2473-2479. doi: 10.1093/eurheartj/ehn362.
27. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
28. Montalescot G., Wiviott S.D., 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.
29. Husted S., Boersma E. Case study: Ticagrelor in PLATO and Prasugrel in TRITON-TIMI 38 and TRIL-OGY-ACS trials in patients with acute coronary syndromes. *Am J Ther*. 2016;23:e1876-89. doi:10.1097/MJT.0000000000000237.
30. Khan N., Cox A.R., Cotton J.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral P2Y₁₂ inhibitors during the acute phase of a myocardial infarction: A systematic review. *Tromb Res*. 2016;143:141-8. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.019.
31. Angiolillo D.J., Curzen N., Gurbel P., et al. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: Results of the SWAP-2 study (switching anti platelet-2). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1500-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.032.
32. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016;134:1603-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823.
33. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., et al. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018 Feb 2. pii: heartjnl-2017-312366. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366.
34. Khayata M., Gabra J.N., Nasser M.F., et al. Comparison of Clopidogrel With Prasugrel and Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome: Clinical Outcomes From the National Cardiovascular Data-base ACTION Registry. *Cardiol Res*. 2017;8(3):105-10. doi: 10.14740/cr560w.
35. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

About the Authors:

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

Ekaterina V. Konstantinova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University; Cardiologist, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov

Сведения об авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич – д.м.н., зам. главного врача по терапевтической помощи, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

Константинова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач-кардиолог, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от минимизации расходов к эффективному управлению

Николай Анатольевич Николаев^{1*}, Юлия Петровна Скирденко^{1,2},
Светлана Сергеевна Бунова³, Антон Валерьевич Ершов¹

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

² Клинический кардиологический диспансер. Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

³ Медицинская клиника «Семейный доктор». Россия, 125047, Москва, ул. 1-я Миусская 2, стр. 3

Цель. Изучить клинико-экономические преимущества пациентоориентированного подхода в сравнении с традиционным лечением полиморбидных больных с синдромом артериальной гипертензии (АГ) по критериям вторичной комбинированной (выгодность) и первичной конечной (общая смертность) точек.

Материал и методы. В регистровом когортном исследовании у 1000 полиморбидных больных с синдромом АГ оценили динамику показателя «выгодность» и общую смертность при пациентоориентированной (n=500) и традиционной (n=500) терапии.

Результаты. Изменение выгоды связано не с видом или стоимостью применяемых лекарственных средств, оригинальным либо генерическим характером препаратов, или кратностью их суточного приема, а с выраженностью ответа стартовой терапии и эффективностью ее последующей модификации на основе оценки исходной приверженности респондентов к лечению. Основанный на активной обратной связи пациентоориентированный подход продемонстрировал преимущества перед традиционным. Принцип оценки «стоимость жизни в эффективных рублях» показал, что при пациентоориентированном лечении, даже в случаях увеличения прямых расходов на лекарственную терапию, достигаемое клиническое улучшение при снижении общей смертности обеспечивает большую выгоду лечения, чем традиционная терапия. При исходных значениях выгоды, составлявших 4,22 и 4,28 эффективных рублей, к 100-й нед исследования они достигли 3,08 и 4,09, а к 200-й – 2,75 и 3,75 рублей, соответственно. За 200 нед смертность составила 3,8% в первой, и 5,4% во второй подвыборке (p=0,017).

Заключение. Анализ выгоды может рассматриваться как важный шаг к разрешению «конфликта интересов» субъектов оказания медицинской помощи. Введение в клиническую практику оценки выгоды позволяет практическому врачу обосновывать клинико-экономическую целесообразность конкретной терапевтической схемы, в том числе – выбор коммерческой номенклатуры лекарственных средств.

Ключевые слова: выгода, артериальная гипертензия, эффективная терапия, количественная оценка, управление лечением.

Для цитирования: Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от минимизации расходов к эффективному управлению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):292-297. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-292-297

Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Minimization of Expenses to Effective Management

Nikolay A. Nikolayev^{1*}, Yulia P. Skirdenko^{1,2}, Svetlana S. Bunova³, Anton V. Ershov¹

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

² Omsk Cardiological Clinic. Lermontova ul. 41, Omsk, 644024 Russia

³ Medical Clinic "Family Doctor". Pervaya Miusskaya ul. 2-3, Moscow, 125047 Russia

Aim. To study the clinical and economic advantages of patient-oriented treatment in comparison with the traditional treatment of polymorbid patients with hypertension according to the secondary combined end point (benefit) and the primary end point (total mortality).

Material and methods. A change in the "advantage" index and total mortality in patient-oriented treatment (n=500) and traditional treatment (n=500) were studied in a cohort study in 1,000 polymorbid patients with hypertension.

Results. The change in advantage was related to the intensity of the response of the starting therapy and the effectiveness of its subsequent modification based on an assessment of the respondents' initial adherence to treatment, rather than the class or cost of medicines, the original or generic nature of the drugs, or their dosage frequency. The patient-centered approach, based on active feedback, demonstrated advantages over traditional treatment. The principle of estimating the "cost of living in effective rubles" has shown that in patient-oriented treatment, even with an increase in the direct costs of pharmacotherapy, clinical improvement with a reduction in overall mortality ensures greater treatment benefits than traditional therapy. The initial advantage of treatment was 4.22 and 4.28 effective rubles, by the 100th week of the study – 3.08 and 4.09, and by the 200th week – 2.75 and 3.75 rubles, respectively. The mortality rate for 200 weeks was 3.8% in the first, and 5.4% in the second subsample (p=0.017).

Conclusion. The analysis of advantage can be a step towards resolving the "conflict of interests" of the subjects of medical care. The introduction of clinical advantage assessment in medical practice allows a practical doctor to substantiate the clinical and economic feasibility of a specific therapeutic regimen, including the selection of a commercial nomenclature of medicines.

Keywords: advantage, arterial hypertension, effective therapy, quantitative assessment, management of treatment.

For citation: Nikolayev N.A., Skirdenko Y.P., Bunova S.S., Ershov A.V. Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Minimization of Expenses to Effective Management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):292-297. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-292-297

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

Received / Поступила: 04.09.2017

Accepted / Принята в печать: 28.11.2017

В системе государственного здравоохранения оказание медицинской помощи на уровне медицинской организации традиционно обеспечивалось взаимодействием трех сторон – получателя медицинской услуги (пациента), непосредственного исполнителя медицинской услуги, несущего ответственность за ее качество (врача), и стороны, обеспечивающей условия оказания медицинской услуги, ответственной за результаты медико-клинической и административно-хозяйственной составляющих этого процесса (медицинской организации) [1]. С переходом на систему медицинского страхования в качестве основы финансирования государственного здравоохранения в этом комплексе отношений появилась четвертая сторона – представитель страховщика (в лице медицинского эксперта), обеспечивающий контроль качества и обоснованность лечения [2].

Безусловно, основным компонентом, определяющим результат медицинской услуги, является ее клиническая составляющая. Однако в процессе лечения существенное значение приобретает и экономическая составляющая, роль которой возрастает в условиях дефицита или ограниченности ресурсов [3]. При этом часто она является источником «конфликта интересов» сторон, экономические приоритеты которых исходно различны. Приоритетом пациента является восстановление и поддержание собственного здоровья при наименьших личных затратах, приоритетом врача – восстановление и поддержание здоровья пациента наиболее эффективным способом (при этом финансовое обеспечение такого способа не является ключевым фактором), а приоритетами медицинской организации и эксперта – обеспечение должного качества оказанной медицинской услуги в соответствии с установленными порядками и стандартами при минимизации затрат [4]. Значимость противоречий нарастает при лечении больных хроническими, в частности – кардиоваскулярными заболеваниями, когда этапы амбулаторного и стационарного лечения часто чередуются, а пациенты вынуждены получать пожизненную многокомпонентную лекарственную терапию. На первый взгляд, проблема кажется трудно разрешимой, однако существует достаточно понятная стратегия ее решения, если будет сформирована единая для всех участников «система координат», базирующаяся на единых доказательных принципах и воспроизводимой модели.

До последнего времени этому вопросу уделялось не столь много внимания, прежде всего, потому, что среди применимых в рутинной медицинской практике способов клинико-экономического анализа отсутствовали инструменты, позволившие бы не только *post factum* реагировать на реализованную модель болезни, а изначально выстраивать клинико-эконо-

мическую стратегию наиболее благоприятного для больного варианта сохранения и поддержания его здоровья. Известные и наиболее распространенные методы такой оценки – «стоимость болезни» (*cost of illness*), «затраты-эффективность» (*cost-effectiveness analysis*), «затраты-полезность» (*cost-utility analysis*), «минимизация затрат» (*cost-minimization analysis*) применимы лишь для непосредственной, либо сравнительной общей оценки стоимости болезни. Однако они не позволяют эффективно и оперативно оценивать один из ключевых параметров клинического управления лечением – объективное экономическое выражение достижения и последующего обеспечения клинического результата лечения в конкретный момент времени.

С разработкой в 2008 г. показателя «выгодность» [5], позволяющего на основе количественной оценки достигнутого клинического результата преобразовывать прямые расходы в эффективные (на условную единицу этого результата), стало возможным за счет оптимизации баланса между целевым результатом терапии и его материальным обеспечением управлять не только клинической, но и экономической составляющей лечения в условиях реальной клинической практики. Эффективность использования этой технологии была изучена в циркулярном проспективном исследовании, посвященном лечению больных АГ с полиморбидной кардиоваскулярной патологией.

Цель исследования. На примере полиморбидных больных с синдромом артериальной гипертензии продемонстрировать клинико-экономические преимущества пациентоориентированного подхода в сравнении с традиционным по критериям вторичной комбинированной (выгодность) и первичной конечной (общая смертность) точек исследования.

Материал и методы

В регистровое проспективное когортное исследование продолжительностью 200 нед [6], выполненное на базе Клинического кардиологического диспансера (г. Омск), было включено 1000 респондентов (367 мужчин, 633 женщины), 35-85 лет (средний возраст 63 года), послойно рандомизированных в две подвыборки по 500 участников в каждой. Респондентам, распределенным в первую подвыборку, назначали лечение на основе пациентоориентированного подхода (исходная оценка приверженности к лечению, выбор терапевтической стратегии, и последующий мониторинг показателей рациональности и выгоды с динамической коррекцией лечения). Респондентам второй подвыборки продолжали лекарственную терапию, назначенную до включения в исследование, с необходимой коррекцией терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Для

всех респондентов были установлены контроли на 24, 50, 100, 150 и 200 нед исследования.

Конечными точками исследования были определены: общая смертность (первичная конечная точка), выгода (комбинированная вторичная конечная точка).

Выгодность (A) – количественный показатель клинико-экономического анализа, измеряемый как «стоимость 1 дня жизни в эффективных рублях», рассчитываемый как отношение показателей «рациональность» (R) и «экономичность» (P). Рациональность включает оценку достижения клинического эффекта (E), данных лабораторного и инструментального контроля (U) и удовлетворенности пациента лечением (U), и вычисляется по формуле: $R = E^2UA$, где R – рациональность, E – эффективность, U – полезность, A – приемлемость [6]. Формула расчета основана на модели, условием которой было формирование комбинированного интегрального количественного показателя, включающего компоненты оценки «твердых» и «мягких» исходов и объема вмешательств, с присвоением каждому компоненту этого показателя веса, отражающего его относительное значение по сравнению с другими компонентами, посредством объективных критериев и субъективного ранжирования, и рассчитывается по формуле: $P = \sum n[(C_v d_1):(vd)]$, где C_v – стоимость используемой упаковки препарата, в рублях; d_1 – количество действующего вещества в суточной дозе, в установленных единицах; d – количество действующего вещества в стандартной дозе, в установленных единицах; v – количество стандартных доз препарата в упаковке. Количество действующего вещества в каждом случае может быть определено в различных интервалах, поэтому принято учитывать, что P является элементом множества R. Оптимальным является значение выгоды менее 1 эффективного рубля, удовлетворительным – от 1 до 10, неудовлетворительным – > 10 [5].

Контроль соответствия исходной выборке всех когорт и подвыборок исследования выполнен методами многоуровневого статистического анализа с пересекающимися проверками не менее чем двумя альтернативными статистическими инструментами. Уровнем значимости установлена вероятность $\alpha < 0,05$. Вид распределения тестирован критериями Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W-test. Во всех случаях при возможности параметрического исследования применялся Student's t-test, а если поставленные задачи не могли быть им решены, использовались непараметрические методы. Гипотезы о принадлежности к однородным совокупностям независимых выборок проверяли критериями Wald-Wolfowitz, Mann-Whitney и медианным, а связанных выборок – Wilcoxon, Spearman (ρ_s) и Kendall (τ). Эффекты воздействия

оценивали критерием McNemar и методом БНК-анализа Fisher. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программных пакетах SPSS 13.0 (IBM, США) и Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Между подвыборками были выявлены значительные различия в структуре и степени достижения конечных точек исследования. При формировании терапевтической стратегии при стартовой однородности терапевтических программ к завершению исследования в подвыборках статистически значимо сократилось количество респондентов с монотерапией и двукратно – с двухкомпонентной терапией, и возросло количество респондентов, получавших трех- и четырехкомпонентные схемы лечения. Изменение структуры антигипертензивной терапии оказалось статистически значимым в обеих подвыборках (t-критерий; $p = 0,000$ и $p = 0,011$ соответственно), однако к 200-й нед исследования сформировались различия в модификации лекарственной терапии и между подвыборками (t-критерий; $p = 0,004$).

Еще большие различия были выявлены при оценке продолжительности действия используемых лекарственных средств. Оказалось, что при сохранившейся суточной кратности использования препаратов (во всех случаях t-критерий; $p > 0,05$), в первой подвыборке произошло значительное их перераспределение в пользу препаратов, действующих 24 ч и более (табл. 1). Доля препаратов с продолжительностью действия до 12 ч в классе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) сократилась в 11 раз, диуретиков – более чем в 3 раза, бета-блокаторов – более чем в 7 раз, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) – более чем в 20 раз. В подвыборке традиционной терапии, несмотря на некоторую тенденцию к увеличению частоты применения препаратов длительного действия, значимого увеличения доли таких препаратов внутри классов не произошло. В результате к 200-й нед исследования в подвыборке пациентоориентированной терапии частота назначения препаратов длительного действия во всех основных классах антигипертензивных препаратов кратно превышала таковую, как по сравнению с исходной, так и с частотой назначений в подвыборке традиционной терапии.

Результаты модификации терапии были оценены по критерию выгоды – вторичной комбинированной конечной точки исследования. У респондентов из первой подвыборки, начиная с 24-й нед (первый контроль), регистрировали статистически значимое (t-критерий, $p < 0,001$) улучшение показателя выгоды, с сохранением высокой статистической значи-

Table 1. Structure of the antihypertensive therapy modification

Таблица 1. Структура модификации антигипертензивной терапии

Препараты	Антигипертензивные препараты, доля (%)			
	Подвыборка 1 (n=500)		Подвыборка 2 (n=500)	
	исходно	200-я нед	исходно	200-я нед
Ингибиторы АПФ	83,4	85,2	83,3	77,1
до 12 часов	72,8	6,4	72,8	74,3
24 часа и более	27,2	93,6	27,2	25,7
Диуретики	83,3	81,1	83,4	80,4
до 12 ч	66,5	18,9	66,9	49,3
24 ч и более	33,5	81,1	33,1	50,7
Бета-адреноблокаторы	59,4	64,8	59,6	59,9
до 12 ч	90,8	11,7	90,9	69,4
24 ч и более	9,2	88,3	9,1	30,6
Дигидропиридиновые БКК	28,8	38,2	28,8	29,6
до 12 ч	70,8	3,4	70,6	52,4
24 ч и более	29,2	96,6	29,4	47,6

БКК – блокаторы кальциевых каналов

Table 2. Comparative change in profitability

Таблица 2. Сравнительная динамика выгоды

Статистики t-критерия	Недели				
	24-я	50-я	100-я	150-я	200-я
Сравнение средних в подвыборке 2	4,285394	4,314341	4,098140	4,166098	3,752620
Сравнение средних в подвыборке 1	4,220634	3,339373	3,081993	2,852712	2,750172
t-значение	0,122796	2,108493	2,393489	3,019787	2,586199
p (уровень значимости p<0,05)	0,902293	0,035252	0,016900	0,002609	0,009906
Стандартное отклонение в подвыборке 2	8,437192	8,559641	7,816418	7,892371	6,468731
Стандартное отклонение в подвыборке 1	8,238780	5,213809	4,312482	4,049511	3,514962
F-отношение дисперсии	1,048745	2,695262	3,285193	3,798480	3,386915
P дисперсии	0,595210	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000

мости различий во всех последующих контрольных точках. У респондентов с традиционной терапией в первой контрольной точке показатель выгоды значимо не отличался от исходного (t-критерий, $p=0,104$), но, начиная со второго контроля, достиг уровня статистической значимости (t-критерий, $p=0,003$), сохраняя в дальнейших контролях близкие уровни статистических различий. В результате при исходных значениях выгоды, составлявших 4,22 и 4,28 эффективных рублей, к 100-й нед исследования они достигли значений 3,08 и 4,09, а к 200-й – 2,75 и 3,75, соответственно. При сравнительном анализе выгоды (табл. 2) оказалось, что при отсутствии различий между подвыборками при первом контроле (24-я нед, $p=0,902$), начиная со второго и во всех последующих контролях, регистрировались нарастающие статистически значимые различия ($p=0,035$ на

50-й; $p=0,017$ на 100-й; $p=0,003$ на 150-й и $p=0,009$ на 200-й нед).

Полученные данные поставили закономерный вопрос о том, какие именно факторы определили тенденции различий. Для их оценки был выполнен регрессионный ВНК-анализ с выделением неизвестных коэффициентов модели регрессии для каждой контрольной точки исследования, для чего остаткам обобщенной модели регрессии из каждой подвыборки придали веса, равные обратным величинам дисперсий. Поскольку истинные значения дисперсий неизвестны, было принято положение, что они пропорциональны значениям факторных переменных. Это позволило, минимизировав малозначимые влияния, выделить факторы, внесшие наибольший вклад в конечный результат. В результате, начиная с 50-й нед исследования, было выявлено равномерное нараста-

Table 3. Comparative change in overall mortality
Таблица 3. Сравнительная динамика общей смертности

Выборка	Недели					
	24-я	50-я	100-я	150-я	200-я	За весь период
Подвыборка 1, n (%)	2 (0,4)	2 (0,4)	3 (0,5)	6 (1,2)	6 (1,2)	19 (3,8)
Подвыборка 2, n (%)	2 (0,4)	7 (1,4)	4 (0,8)	5 (1,0)	9 (1,9)	27 (5,4)
Выборка в целом, n (%)	4 (0,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	11 (1,1)	15 (1,5)	46 (4,8)

ние всего массива значений выгодности в первой подвыборке, и дискретно-неравномерное – во второй. Выявленные тенденции сохранялись на всех контрольных этапах и росли к завершению исследования.

Продолжительность исследования позволила оценить в качестве первичной интегральной конечной точки общую смертность респондентов и выяснить ее возможную связь с выгодностью терапии. Умерших выявляли ретроспективно, из числа респондентов, пропустивших дату очередного офисного контроля, регистрируя все летальные исходы вне зависимости от причины (табл. 3). Всего за 200 нед был установлен факт смерти 46 респондентов (4,8% от объема выборки), в том числе 19 респондентов (3,8%) в первой, и 27 (5,4%) во второй подвыборке. Уже с 50-й нед исследования показатель смертности в подвыборке традиционной терапии продемонстрировал экспоненциальный рост по сравнению с первой подвыборкой, сохранявшийся до завершения исследования. Различия между выборками достигли 1,6%, и оказались статистически значимыми (ACBC, const=0,00; $t=3,921992$; $p=0,017$). Корреляционный анализ продемонстрировал прямую связь между повышением показателя «выгодность» и снижением общей смертности. Полученные результаты позволили сформировать следующие заключения.

Во-первых, изменение выгодности не было непосредственно связано с характером или стоимостью применяемых лекарственных средств. В индивидуальных терапевтических схемах были использованы как исключительно оригинальные препараты, так и комбинации оригинальных и генерических, или только генерические препараты. Однако важным оказалось не то, являлись ли используемые средства оригинальными или генерическими, и с какой частотой суточного приема они были назначены, а то, отвечала ли стартовая терапия и ее последующая модификация исходно оцененной приверженности респондентов к лечению. При этом основанный на активной обратной связи пациентоориентированный подход продемонстрировал существенные преимущества перед традиционным.

Во-вторых, принцип оценки «стоимость жизни в эффективных рублях» показал, что при пациентоори-

ентированном подходе, даже в случаях увеличения прямой стоимостной составляющей лекарственной терапии, достигаемое клиническое улучшение при снижении общей смертности, являлось более выгодным, чем традиционная терапия.

Таким образом, анализ выгодности может рассматриваться как важный шаг к разрешению «конфликта интересов» субъектов оказания медицинской услуги. Введение в клиническую практику оценки выгодности позволяет практическому врачу обосновывать клинико-экономическую целесообразность конкретной терапевтической схемы, в том числе выбор коммерческой номенклатуры лекарственных средств. Являясь объективным и контролируемым, такое обоснование становится аргументированным и приемлемым как для руководителей медицинских организаций, формирующих формулярную номенклатуру лекарственных средств, так и для экспертов, оценивающих обоснованность выполненного лечения.

Отметим, что положенная в основу настоящего исследования циркулярная модель, в наибольшей степени отражающая условия реальной медицинской практики, позволяет ожидать высокой степени воспроизводимости полученных результатов как в практическом здравоохранении, так и при организации и выполнении исследований другими исследователями. Приветствуя любое расширение изысканий в этом направлении, авторы готовы оказать заинтересованным потенциальным исследователям всю необходимую методологическую помощь.

Заключение

Пациентоориентированное управление лечением полиморбидных больных с синдромом артериальной гипертензии по сравнению с традиционной терапией сопровождается снижением смертности от всех причин на 1,6% в течение 5 лет. Терапевтическая стратегия управления лечением на основе критерия выгодности снижает стоимость дня жизни в эффективных рублях, не приводя к необходимости использования дополнительных средств и медицинских вмешательств, и может быть реализована в условиях ограниченности ресурсов.

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. Maksimova Yu.V. Subjects of legal relations in the provision of medical services. Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2013; 2: 170-172. (In Russ.) [Максимова Ю.В. Субъекты правоотношений в сфере оказания медицинских услуг. Вестник Бурятского Государственного Университета. 2013;2:170-2].
2. Starodubov V.I., Efremova T.A., Korobov N.V., Loshakov L.A. Standards of medical care in the health care system of the Russian Federation: status and prospects. Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii. 2015;59(4):4-9. (In Russ.) [Стародубов В.И., Ефремова Т.А., Коробов Н.В., Лошаков Л.А. Стандарты медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации: состояние и перспективы. Здравоохранение Российской Федерации. 2015;59(4):4-9].
3. Starodubov V.I., Ulumbekova G.E. Healthcare in Russia: problems and solutions. Orgzdrav: novosti, mneniya, obuchenie, 2015; 1-1: 15-27. (In Russ.) [Стародубов В.И., Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: проблемы и решения. Оргздрав: Новости, Мнения, Обучение. 2015;1(1):15-27].
4. Starodubov V.I., Kadyrov F.N. Paradoxy zakonodatel'stva: garantii besplatnosti medicinskoj pomoshchi neredko ogranichivayut prava pacientov na uluchshenie eyo kachestva. Menedzher Zdravooohraneniya. 2017;4:62-70. (In Russ.) [Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н. Парадоксы законодательства: гарантии бесплатности медицинской помощи нередко ограничивают права пациентов на улучшение ее качества. Менеджер Здравоохранения. 2017;4:62-70].
5. Nikolaev N.A. Guide to clinical research of internal diseases. Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya; 2015. (In Russ.) [Николаев Н.А. Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2015].
6. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Bunova S.S., Ershov A.V. Rational pharmacotherapy in cardiology: from routine control to effective management. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):609-14 (In Russ.) (Николаев Н.А., Скиренко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):609-14. Россия). doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614.

About the Authors:

Nikolay A. Nikolayev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University

Yulia P. Skirdenko – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University; Cardiologist, Omsk Cardiologist Clinic

Svetlana S. Bunova – MD, PhD, Medical Director, LLC "Medical Clinic" Family Doctor"

Anton V. Ershov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University

Сведения об авторах:

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ
Скиренко Юлия Петровна – ассистент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ; врач-кардиолог, клинический кардиологический диспансер

Бунова Светлана Сергеевна – д.м.н., медицинский директор, ООО «Медицинская клиника «Семейный доктор»

Ершов Антон Валерьевич – д.м.н., доцент, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, ОмГМУ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики

Жанна Давидовна Кобалава, Светлана Вадимовна Виллевалде,
Андрей Анатольевич Шаваров*

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

В крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) было показано, что новые прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) имеют сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике ишемического инсульта головного мозга и системных тромбоэмболических осложнений при более низком риске внутричерепных кровотечений. В последние годы на порядок возросло количество публикаций, изучающих применение ПОАК в условиях реальной клинической практики (РКП). В обзоре обсуждаются преимущества и недостатки исследований РКП. Результаты ретроспективных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, в целом усиливают обоснованность выводов основных РКИ. При сравнении трех ПОАК между собой апиксабан отличается более низким риском геморрагических осложнений, тогда как ривароксабан – более высоким. Высокая приверженность лечению апиксабаном у пациентов с ФП, не зависящая от дополнительных средств обучения, свидетельствует о хорошей адаптации пациентов к терапии апиксабаном, несмотря на необходимость приема препарата 2 раза в день. Сокращение расходов на оказание медицинской помощи с точки зрения взаимосвязи варфарина или ПОАК с инфарктом головного мозга и геморрагическими осложнениями более всего ассоциируется с апиксабаном.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, реальная клиническая практика, апиксабан.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаваров А.А. Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):298-305. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-298-305

New Direct Oral Anticoagulants for Treatment of Patients with Atrial Fibrillation in Real-World Setting

Zhanna D. Kobalava, Svetlana V. Villevalde, Andrey A. Shavarov*

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Large randomized clinical trials (RCTs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) showed that new direct oral anticoagulants (DOACs) were just as effective at preventing stroke and systemic thromboembolic (STE) complications as warfarin, although DOACs were associated with less risk of intracranial bleeding. There was significant increasing number of publications addressed to use of DOACs in real-world setting in recent years. We discussed some of pros and cons for studies used real-world data in the review. Results of real-world studies provided a generally strong support for conclusions of main RCTs. In comparison of different DOACs against each other apixaban demonstrated lower bleeding risk while patients given rivaroxaban appeared to have higher rate of hemorrhagic events. High adherence to apixaban treatment for AF irrespective to additional value educational program suggested that apixaban treatment is easy to follow and well accepted by patients despite of twice-daily dosing regimen. Healthcare cost analyses demonstrated that patients who were prescribed apixaban had lower stroke/STE-related as well as major bleeding-related medical costs.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, real-world data, apixaban.

For citation: Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Shavarov A.A. New Direct Oral Anticoagulants for Treatment of Patients with Atrial Fibrillation in Real-World Setting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):298-305. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-298-305

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shavarov_aa@rudn.university

Введение

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют пятикратное повышение риска развития инсульта головного мозга или системной тромбоэмболии [1], поэтому задача профилактики системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является одной из ведущих у данной категории больных. На протяжении нескольких десятилетий варфарин ши-

роко и успешно использовался для предотвращения ТЭО у пациентов с ФП, однако этот препарат имеет узкое терапевтическое окно, что требует некоторых ограничений в диете и тщательного контроля уровня гипокоагуляции [2]. При этом нередко уровень международного нормализованного отношения (МНО) оказывается ниже рекомендуемых значений, что увеличивает риск ТЭО даже на фоне приема антикоагулянта [3]. В ряде работ показана низкая приверженность к терапии варфарином у пациентов с ФП, и приблизительно четверть из них прекращает

Received / Поступила: 04.04.2018

Accepted / Принята в печать: 09.04.2018

прием препарата в течение первого года лечения [4, 5]. В последнее десятилетие в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было показано, что новые прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) имеют сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике ТЭО при более низком риске внутричерепных кровотечений [6]. Эти результаты нашли отражение в Российских и Европейских рекомендациях по лечению пациентов с ФП [7, 8], согласно которым назначение ПОАК должно быть предпочтительным.

Вместе с этим результаты Датского регистра, включавшего 62065 пациентов с клапанной ФП, продемонстрировали, что антагонисты витамина К (АВК) пока остаются преобладающим средством терапии, хотя к концу четырехлетнего наблюдения (декабрь 2015 г.) около 30% больных перешли с их приема на ПОАК [9].

В РКИ, сравнивавших эффективность и безопасность варфарина и ПОАК у пациентов с клапанной ФП, имелись специфические критерии исключения, такие как тяжелая дисфункция почек, анемия, тромбоцитопения, состояния, повышающие риск кровотечений, короткая ожидаемая продолжительность жизни пациентов [6, 10]. Эти ограничения дали предпосылки для создания регистров и обсервационных исследований, изучающих эффекты ПОАК у пациентов с ФП в реальной клинической практике.

Преимущества и недостатки исследований реальной клинической практики

Несмотря на то, что РКИ являются «золотым стандартом» оценки изучаемых факторов, они принципиально лимитированы возможностью изучения весьма ограниченного количества эффектов, интересующих исследователей, в том числе, связанных с невозможностью осуществления процедуры рандомизации. В этой связи исследования реальной клинической практики служат действенным способом оценки взаимосвязи между фактором и возможным исходом [11, 12].

Исследования клинической практики являются обсервационными, в ходе которых проводится сравнительный анализ относительной эффективности, стоимости лечения, качества жизни, приверженности лечению. Исследования клинической практики могут использовать множественные источники получения данных, включая базы страховых компаний, регистры, электронные карты пациентов, медицинские выписки пациентов, рецептурные предписания, любые медицинские заключения, социальные сети. Исследования клинической практики способны реализовать задачи, требующие включения более расширенной выборки

пациентов, изучения более гетерогенной популяции, наблюдения в более длительные периоды, и которые не могут быть выполнены в РКИ по этическим или практическим соображениям [13].

Однако исследования клинической практики также не лишены ограничений. Во-первых, ретроспективные обсервационные исследования выявляют ассоциации между показателями, но не устанавливают причинные связи [14]. Во-вторых, невозможность исключить систематическую ошибку отбора вследствие исходных различий характеристик пациентов в сравниваемых группах [13, 15, 16]. В-третьих, хотя отношения шансов и отношения рисков могут быть скорректированы по демографическим и клиническим параметрам пациентов, вмешивающиеся факторы (конфаундеры) могут сохранять свое искажающее влияние на результаты из-за неучтенных переменных [16]. В-четвертых, источник данных о пациентах может ограничивать обобщение результатов [15]. В-пятых, любые исследования, использующие базы данных страховых компаний и электронных историй болезни, лимитированы возможными ошибками присвоения кода болезни [13].

Для преодоления слабых сторон исследований клинической практики используются, в основном, два метода статистической обработки данных. Один из них – регрессионный анализ Кокса, включающий все потенциальные конфаундеры в модель, в которой зависимые переменные определяют, скорее, время, а не вероятность наступления события в течение установленного периода наблюдения. Вторым является метод псевдорандомизации (propensity score matching [PSM]), основанный на использовании индекса соответствия (propensity score), который определяется как условная вероятность попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик. Отбор ковариат для включения в анализ PSM должен быть основан на теоретических представлениях об их потенциальной взаимосвязи как с изучаемым фактором, так и с исходом [17].

С 2011 по 2017 гг. количество публикаций, изучающих применение ПОАК в условиях клинической практики, возросло на порядок. Данные клинической практики подтверждают и дополняют результаты РКИ, внося вклад в доказательную медицину, что позволяет ответить на ряд научных и практических вопросов, связанных с информацией об используемых дозах ПОАК, приверженности пациентов к лечению, с клиническими и экономическими эффектами и исходами терапии, и оказать поддержку в принятии решения при выборе ПОАК.

Клинические исходы в условиях повседневной врачебной практики

Х. Yao и соавт., используя крупнейшую в США базу данных медицинской страховой компании Medicare, провели ретроспективный анализ эффективности и безопасности апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и варфарина у пациентов с ФП за период с октября 2010 по июнь 2015 гг. [18]. Для этого по показателю предрасположенности 1:1 были сформированы три когорты пациентов, в которых сравнивались: апиксабан и варфарин ($n=15390$), дабигатран и варфарин ($n=28614$), ривароксабан и варфарин ($n=32350$). Регрессионная модель Кокса показала, что в сравнении с варфарином апиксабан снижал риск инфаркта головного мозга и системных ТЭО на 33% ($p=0,04$), тогда как дабигатран и ривароксабан не продемонстрировали преимуществ. Риск развития «больших» кровотечений на фоне приема апиксабана был ниже на 55% ($p<0,001$), а желудочно-кишечных кровотечений – меньше на 49% ($p<0,001$). Дабигатран уменьшал риск «больших» кровотечений на 21% ($p<0,01$), но риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставимым в сравнении с варфарином ($p=0,78$). Статистически значимых различий между терапией ривароксабаном и варфарином в отношении риска развития «больших» кровотечений не было выявлено ($p=0,56$), при этом ривароксабан повышал риск желудочно-кишечных кровотечений на 21% ($p=0,03$). Все ПОАК уменьшали риск внутрисерпных кровотечений в сравнении с варфарином: апиксабан – на 76% ($p<0,001$), дабигатран – на 64% ($p<0,001$), и ривароксабан – на 49% ($p<0,001$) [18].

В работе Amin A. и соавт. сравнивались эффективность и безопасность у пациентов с ФП, начавших лечение ПОАК в сравнении с АВК в соотношении 1:1 [19]. В обсервационное исследование с января 2012 по декабрь 2014 гг. было включено 186132 пациента старше 65 лет, находившихся в базе данных медицинского страхования Medicare, из них прием варфарина был предписан 95390 (51,2%) больным, апиксабана – 20853 (11,2%), ривароксабана – 53146 (28,6%), дабигатрана – 16734 (9,0%). Через 6 мес наблюдения в сравнении в варфарином терапия апиксабаном (относительный риск [ОР] 0,40; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,31-0,53; $p<0,001$) и ривароксабаном (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63-0,83; $p<0,001$) была ассоциирована со значительным снижением риска развития инфаркта головного мозга и системных ТЭО. Лечение апиксабаном (ОР 0,51; 95% ДИ 0,44-0,58; $p<0,001$) и дабигатраном (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; $p<0,01$) было связано со снижением риска, а терапия ривароксабаном (ОР 1,17; 95% ДИ 1,10-0,26; $p<0,001$) – с повышением риска развития «больших» кровотечений в сравнении в варфарином [19].

Анализ Датского регистра показал, что в условиях рутинной клинической практики все ПОАК могут успешно использоваться в качестве альтернативы АВК, при этом стандартные дозы ПОАК (дабигатран 150 мг 2 р/д, ривароксабан 20 мг 1 р/д, апиксабан 5 мг 2 р/д) сопоставимы по эффективности с варфарином в отношении профилактики ишемических инфарктов головного мозга. Однако в сравнении с варфарином риск «больших» кровотечений был статистически значимо ниже на терапии апиксабаном (ОР 0,61; 95%-й ДИ 0,49-0,75) и дабигатраном (ОР 0,58; 95%-й ДИ 0,47-0,71), так же, как и риски любых кровотечений (ОР 0,63; 95%-й ДИ 0,53-0,76 для апиксабана и ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,74 для дабигатрана) и смерти (ОР 0,65; 95% ДИ 0,56-0,75 для апиксабана и ОР 0,63; 95% ДИ 0,48-0,82 для дабигатрана) [20].

Terper P. и соавт., используя медицинскую базу данных Market Scan Earlyview, сравнивали безопасность антикоагулянтов у пациентов с ФП, которые в период с января 2013 по октябрь 2014 гг. стали получать ПОАК или перешли на прием ПОАК с варфарина [21]. Апиксабан принимали 8785 больных с ФП, дабигатран – 20963, ривароксабан – 30529. Многофакторный анализ Кокса показал, что в сравнении с апиксабаном 6-месячная терапия ривароксабаном была связана с более высокими рисками «больших» кровотечений (ОР 1,36; 95% ДИ 1,23-1,52), клинически значимых «небольших» кровотечений (ОР 1,43; 95%-й ДИ 1,34-1,54) и любых кровотечений (ОР 1,41; 95% ДИ 1,32-1,50), а терапия дабигатраном ассоциировалась с повышенным риском клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,24; 95% ДИ 1,07-1,44).

В работе Noseworthy P.A. и соавт. было выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и дабигатрана ($n=31574$), апиксабана и дабигатрана ($n=13084$), апиксабана и ривароксабана ($n=13130$) у пациентов с ФП, выбранных из административной базы данных в период с октября 2010 по февраль 2015 гг. [22]. Выполненный анализ не выявил достоверных различий в риске развития инфаркта головного мозга и системных ТЭО между тремя ПОАК. Терапия апиксабаном ассоциировалась со снижением риска «больших» кровотечений на 50% ($p<0,001$) в сравнении с дабигатраном, и на 61% ($p<0,001$) – в сравнении с ривароксабаном. В сравнении с дабигатраном ривароксабан увеличивал риск «больших» кровотечений на 30% ($p<0,01$), а внутрисерпных кровотечений – на 79% ($p=0,02$).

Lip G. и соавт. провели ретроспективное когортное исследование с использованием медицинской базы данных Truven Market Scan [23]. С января 2012 по декабрь 2014 гг. для сравнительной оценки риска раз-

вития «больших» кровотечений в исследование был включен 45361 пациент с ФП (возраст ≥ 18 лет), из них 15461 (34,1%) больной получал варфарин, 7438 (16,4%) – апиксабан, 17801 (39,2%) – ривароксабан, 4661 (10,3%) – дабигатран. Как минимум через 12 мес лечения апиксабан (ОР 0,53; 95% ДИ 0,39-0,71; $p < 0,001$) и дабигатран (ОР 0,69; 95% ДИ 0,50-0,96; $p < 0,01$) статистически значимо в сравнении с варфарином уменьшали риск кровотечений, требующих госпитализации. Риск данного осложнения у пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,98; 95% ДИ 0,83-1,17; $p < 0,01$), был сопоставим с таковым у больных на фоне приема варфарина. Также был выполнен сравнительный анализ безопасности между ПОАК в стандартных дозах, показавший, что терапия ривароксабаном сопровождалась достоверным повышением относительного риска «больших» кровотечений на 82% (95% ДИ 1,36-2,43) в сравнении с апиксабаном, а риски развития кровотечений при сопоставлении апиксабана и дабигатрана (ОР 1,41; 95% ДИ 0,93-2,14), а также дабигатрана и ривароксабана (ОР 1,05; 95% ДИ 0,74-1,49) были сопоставимы.

Самое крупное исследование РКП было выполнено Li X. и соавт. [24], которые использовали базы данных 4-х крупных страховых компаний США: Truven Market Scan, IMS PharMetrics PlusTM Database, Optum ClinformaticsTM Data Mart, Humana Research Database. С января 2012 по сентябрь 2015 гг. было включено 913165 пациентов с ФП, получавших апиксабан или варфарин, из которых было отобрано 76940 сопоставимых медицинских карт, соответствующих критериям включения ($n=38470$ для варфарина, $n=38470$ для апиксабана). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием метода псевдорандомизации. В группе апиксабана отмечалось снижение

ОР развития инфаркта головного мозга и ТЭО на 33% (95% ДИ 0,59-0,76), и «больших» кровотечений – на 40% (95% ДИ 0,54-0,65) в сравнении с группой варфарина. Апиксабан продемонстрировал свое превосходство перед варфарином и по другим показателям как эффективности (ишемический и геморрагический инфаркты головного мозга, ТЭО [рис. 1]), так и безопасности (внутричерепное, желудочно-кишечное и другие «большие» кровотечения [рис. 2]). Подгрупповой анализ в зависимости от доз апиксабана, возраста, исходного риска инфаркта головного мозга и кровотечений пациентов или источника данных также показал преимущества по эффективности и безопасности в группе апиксабана [24].

В ретроспективном когортном обсервационном исследовании Deitelzweig S. и соавт. провели сравнение эффективности и безопасности методом псевдорандомизации с подбором пар апиксабан и ривароксабан ($n=13620$), апиксабан и дабигатран ($n=4654$), апиксабан и варфарин ($n=14214$) у ранее не получавших антикоагулянты пожилых пациентов с ФП, выбранных с января 2013 по сентябрь 2015 гг. из базы данных страховой компании Humana Research Database [25]. Терапия апиксабаном отличалась более низким скорректированным риском инфаркта головного мозга и ТЭО в сравнении с ривароксабаном (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55-0,95; $p=0,003$) и варфарином (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51-0,83; $p < 0,001$), и «больших» кровотечений в сравнении с ривароксабаном (ОР 0,49; 95% ДИ 0,41-0,59; $p < 0,001$) и варфарином (ОР 0,53; 95% ДИ 0,45-0,63; $p < 0,001$). В сравнении с дабигатраном на фоне терапии апиксабаном отмечалась тенденция к более низкому риску как инфаркта головного мозга и ТЭО (ОР 0,78; 95% ДИ 0,51-1,21; $p=0,27$), так и «больших» кровотечений (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59-

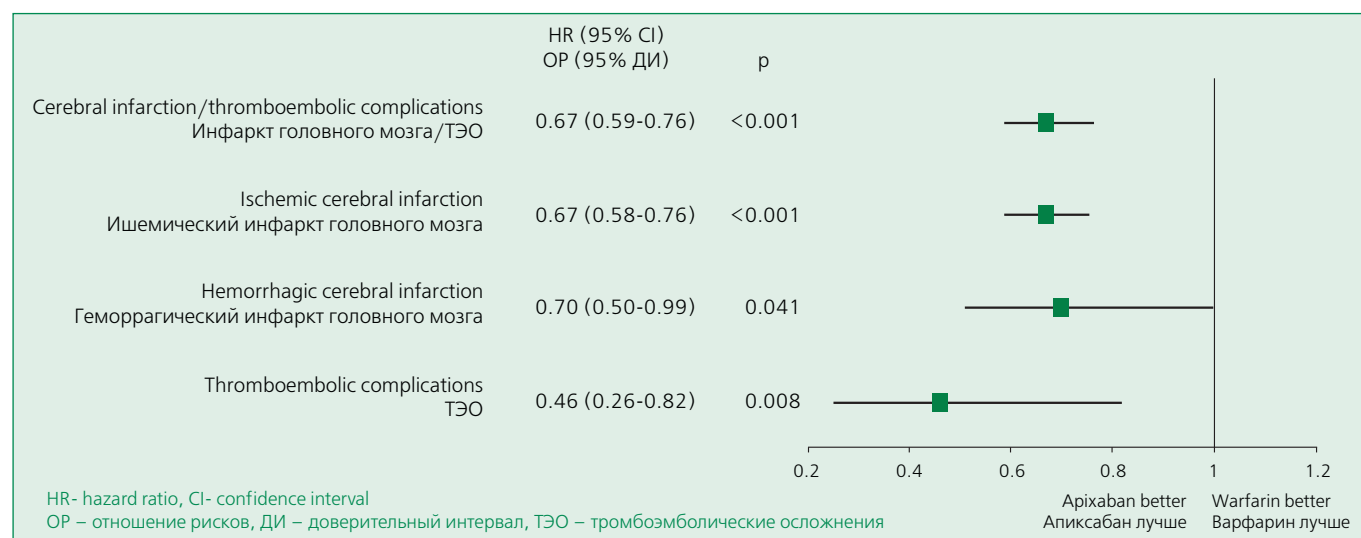


Figure 1. Evaluation of the efficacy of apixaban versus warfarin in the largest clinical practice study (adapted from [24])

Рисунок 1. Оценка эффективности терапии апиксабаном в сравнении с варфарином в самом крупном исследовании реальной клинической практики (адаптировано из [24])

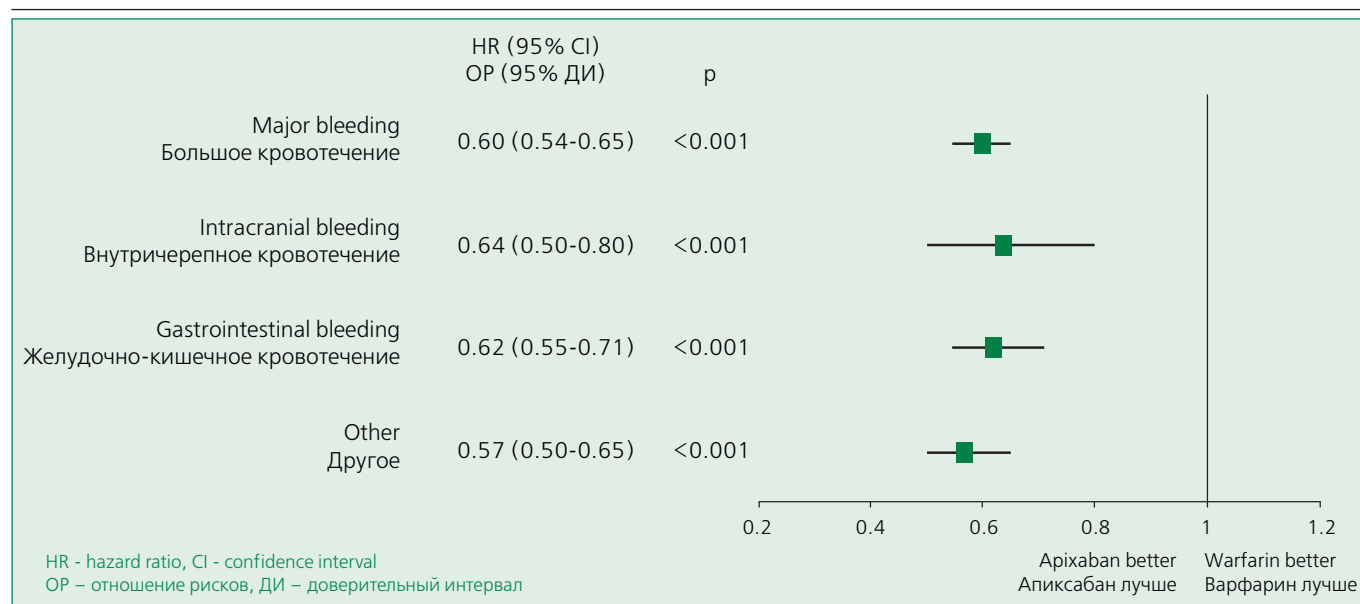


Figure 2. Evaluation of the safety of apixaban therapy versus warfarin in the largest clinical practice study (adapted from [24])

Рисунок 2. Оценка безопасности терапии апиксабаном в сравнении с варфарином в самом крупном исследовании реальной клинической практики (адаптировано из [24])

1,14; $p=0,23$), однако выявленные различия не имели достоверного характера [25].

Экономические аспекты антикоагулянтной терапии

Lin J. и соавт. в когортном исследовании с использованием медицинской базы данных IMS Pharmedics Plus ретроспективно оценивали безопасность и экономическую целесообразность антикоагулянтной терапии у 35530 пациентов, которые с января 2013 по сентябрь 2015 гг. начали прием варфарина, апиксабана, ривароксабана или дабигатрана по поводу ФП [26]. Регрессионный анализ Кокса установил, что в сравнении с апиксабаном пациенты, получавшие ривароксабан, имели выше относительный риск первой госпитализации по любым причинам на 44% ($p<0,001$), и выше риск госпитализаций по поводу «больших» кровотечений – на 57% ($p=0,037$) через 4,5 мес наблюдения. Общая стоимость медицинских затрат была ниже на \$383 ($p=0,002$) на 1 пациента за 1 мес на фоне приема апиксабана, чем ривароксабана.

В сравнении с апиксабаном у больных, принимавших варфарин, был также достоверно выше риск первой госпитализации по любым причинам на 122% ($p<0,001$), и выше риск госпитализаций по поводу «больших» кровотечений на 105% ($p<0,001$) через 5 мес наблюдения. Общая стоимость медицинских услуг была ниже на \$258 ($p=0,025$) на 1 пациента за 1 мес на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином, а стоимость затрат, связанных с «большим» кровотечением – ниже на \$116 ($p=0,026$) [26]. Кроме того, в сравнении с апиксабаном терапия даби-

гатраном (ОР 1,98; 95% ДИ 1,6-2,4; $p<0,001$) у пациентов с ФП ассоциировалась с более высоким риском первой госпитализации по любым причинам через 5 мес наблюдения, хотя общая стоимость медицинских издержек на фоне лечения этими препаратами достоверно не отличалась [26].

Amin A. и соавт. также оценивали связанные с клиническими исходами финансовые медицинские затраты у пациентов с ФП, получавших АВК или ПОАК [19]. Финансовые затраты на медицинскую помощь рассчитывались как суммарная стоимость первой госпитализации по поводу ТЭО или «большого» кровотечения, пребывания в отделении интенсивной терапии, и дополнительные расходы после выписки на пациента за 1 мес. В сравнении с варфарином финансовые расходы, связанные с ТЭО, были меньше при терапии апиксабаном на \$68 ($p<0,001$), ривароксабаном – на \$46 ($p=0,002$), дабигатраном – на \$35 ($p=0,064$). Стоимость, связанная с лечением «большого» кровотечения, была ниже при терапии апиксабаном на \$237 ($p<0,001$), дабигатраном – на \$81 ($p=0,064$); ривароксабан и варфарин продемонстрировали сопоставимые затраты в отношении этого показателя.

Удержание на терапии и приверженность к лечению антикоагулянтами

Рандомизированные клинические исследования отличаются высокой приверженностью к лечению. Так, например, по данным Zhang Z. и соавт. при анализе результатов 111 РКИ в разных отраслях медицины, в которых пациенты получали пероральные лекарственные препараты, медиана приверженности к лечению

составила 88,4% (диапазон 48-100%) [27]. Приверженность к антикоагулянтной терапии имеет стратегическое значение для предотвращения инфаркта головного мозга и ТЭО у пациентов с ФП, однако этот показатель в условиях клинической практики, где нет жесткого контроля за приемом препаратов, может быть ниже, чем в РКИ, что может повлечь за собой снижение эффективности лечения.

Знания пациентов о ФП и их отношение к болезни и лечению редко попадают в фокус внимания РКИ. В связи с этим Европейская ассоциация сердечного ритма (European Heart Rhythm Association [EHRA]) провела опрос 1147 пациентов (средний возраст 66 лет, 55% мужчины) из 8 стран, которые по поводу ФП получают антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию [28]. В целом 879 (76,6%) пациентов получали текущую терапию антикоагулянтами, из которых 588 (66,9%) принимали АВК, а 291 (33,1%) – ПОАК. Лечение антитромбоцитарными препаратами получали 175 (15,3%) больных, из них 87 принимали в их качестве монотерапии и 88 – в качестве двойной антитромбоцитарной терапии. На вопрос о цели лечения в 90% случаев пациенты ответили, что показанием для антикоагулянтной терапии является «разжижение крови», и только 9% респондентов ответили, что антикоагулянты им назначены для лечения аритмии сердца. Большая часть, 475 (54%) пациентов, знала о повышенном риске «малых» кровотечений, связанном с приемом антикоагулянтов, а 229 (26%) имели представление о повышенном риске всех кровотечений, включая «большие». В анамнезе у 193 (13%) больных с ФП отмечались кровотечения, причем самая низкая частота данных осложнений зарегистрирована у пациентов, принимающих ПОАК (16%), а самая высокая – на фоне комбинации АВК с антитромбоцитарными препаратами (34%). Прекратили прием антикоагулянтов 14,5% респондентов, из них 51% больных не смог четко объяснить причину отказа от лечения, а возникшее кровотечение было поводом для прекращения терапии лишь в 4% случаев [28].

Lane D.A. и соавт. показали, что школы по ФП способны значимо повышать восприятие пациентами своего заболевания [29]. Другие авторы подчеркивают важность создания программ обучения для повышения приверженности терапии антикоагулянтами [30].

В ретроспективном когортном исследовании с использованием крупной коммерческой базы страховой компании Optum Labs Data Warehouse (США) Yao X. и соавт. проанализировали данные ранее не получавших антикоагулянты пациентов с ФП ($n=64661$), начавших принимать варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан с ноября 2010 по декабрь 2014 гг. [31]. Медиана периода наблюдения составила 1,1 год, в течение которого высокая приверженность лечению, соот-

ветствующая пропорции дней приема антикоагулянта $\geq 80\%$, была отмечена у 47,5% пациентов, получавших ПОАК, и 40,2% больных, принимавших варфарин ($p<0,001$). После коррекции с учетом влияния потенциальных конфаундеров прогнозируемая вероятность приверженности (ПВП) лечению была наивысшая у пациентов с ФП, получавших апиксабан (ПВП 52,1%; 95% ДИ 50,3-53,9), в сравнении с лицами, принимавшими ривароксабан (ПВП 47,6%; 95% ДИ 46,6-48,7), дабигатран (ПВП 45,9%; 95% ДИ 44,8-47,1) и варфарин (ПВП 38,7%; 95% ДИ 38,1-39,3). Стартовая терапия варфарином у пациентов с ФП ассоциировалась с наименьшей ПВП антикоагулянтной терапии в сравнении с больными, начавшими лечение ПОАК ($p<0,001$ по всем стратам риска).

Интересными представляются результаты открытого клинического исследования AEGEAN, в котором изучалось влияние дополнительной программы обучения на приверженность и непрерывность лечения апиксабаном в сравнении с общепринятым стандартом медицинской помощи у 1162 пациентов (средний возраст 73 года, 60% мужчины) с ФП, рандомизированных в соответствующие группы в соотношении 1:1 [32]. Программа обучения включала предоставление пациентам информационных буклетов о ФП и важности антикоагулянтной терапии, средств оповещения о приеме лекарства, доступа в виртуальную клинику с персоналом, контролирующим прием антикоагулянтов в реальной практике. Приверженность лечению оценивалась с помощью электронных дневников, содержащих блистеры и регистрирующих прием каждой таблетки. Пациенты в обеих группах принимали апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут (или 2,5 мг 2 р/сут при определенных показаниях) на протяжении 24 нед, а затем в группе обученных пациентов повторно производилась рандомизация в соотношении 1:1 на подгруппу, продолжившую следовать дополнительной программе обучения, и подгруппу, осуществившую переход ко «вторичному» стандартному лечению еще в течение 24 нед. Через первые 24 нед значимых различий в приверженности терапии апиксабаном в группе с программой обучения и группе стандартного лечения выявлено не было ($91,9\pm 0,7\%$ против $91,6\pm 0,7\%$ соответственно). Через 48 нед приверженность терапии апиксабаном также оставалась высокой и сопоставимой во всех трех подгруппах: $90,4\pm 1,1\%$ у пациентов с программой обучения, $90,1\pm 0,8\%$ у больных со стандартным лечением, и $89,3\pm 1,2\%$ у больных со «вторичным» стандартным лечением. Непрерывность лечения (определяемая как отсутствие перерыва в лечении на протяжении 30 последовательных дней) через 48 нед наблюдения была оценена как высокая: $>85\%$ во всех трех подгруппах сравнения [32].

Pan X. и соавт., выполнив ретроспективный анализ данных, включавший 24596 пациентов с ФП, впервые начавших прием ОАК, показали достоверно более низкую частоту отказа от лечения у лиц, получавших апиксабан, в сравнении с варфарином (ОР 0,55; 95% ДИ 0,46-0,66; $p < 0,001$), дабигатраном (ОР 0,55; 95% ДИ 0,46-0,66; $p < 0,001$) и ривароксабаном (ОР 0,68; 95% ДИ 0,57-0,82; $p < 0,001$) [33]. Период наблюдения в исследовании составлял более 210 дней.

В исследовании Brown J.D. и соавт. оценивалась приверженность ранее не получавших антикоагулянты пациентов с ФП к лечению ривароксабаном ($n=3455$), дабигатраном ($n=1264$) и апиксабаном ($n=504$) [34]. Пропорция дней применения препарата (proportion of days covered [PDC]), показатель, отражающий и комплаенс, и непрерывность лечения, среди лиц, получавших дабигатран, была достоверно ниже через 3, 6 и 9 мес терапии (PDC = 0,77; 0,67 и 0,62) в сравнении с терапией ривароксабаном (PDC = 0,84; 0,75 и 0,70; $p < 0,001$) и апиксабаном (PDC = 0,82; 0,75 и 0,71; $p < 0,001$). Через 9 мес наблюдения 56,8% пациентов на терапии апиксабаном имели $PDC \geq 0,80$, что было сопоставимо с 55,0% лиц, принимавших ривароксабан, и достоверно выше по сравнению с 46,7% пациентов, получавших дабигатран ($p < 0,001$).

Доля пациентов, перешедших в ходе исследования по каким-либо причинам на прием других ОАК, была почти в два раза выше среди лиц, получавших дабигатран, чем в группах, принимавших ривароксабан и апиксабан (19,5 против 10,0 против 10,8%, соответственно, $p < 0,001$). При этом вектор перехода на другие антикоагулянты имел определенные различия: большая часть пациентов, получавших апиксабан и дабигатран, предпочла прием ПОАК (59,5 и 57,6% соответственно), а не АВК, в то время как 64,7% больных сменили ривароксабан на варфарин. Объяснением перехода большей доли пациентов с приема ривароксабан на варфарин в исследовании Brown J.D. и соавт. может служить схожий однократный режим приема этих препаратов, создающий некоторые предпосылки у врачей и пациентов для преимущественного выбора АВК [35, 36]. Хотя режим дозирования может играть важную роль в решении вопроса о смене ОАК, как показали в своей работе авторы, двукратный режим прием апиксана не уменьшал приверженности терапии.

Таким образом, представленные результаты убеждают в необходимости проведения исследований клинической практики. Помимо того, что клиническая практика проверяет выводы, сделанные в РКИ, только исследования клинической практики могут давать представление о преимуществах того или иного метода лечения и исходах в некоторых ситуациях, напри-

мер, в группах пациентов, не вошедших в РКИ по критериям исключения, в условиях актуальной клинической практики лечебных учреждений, у пациентов, подходы к терапии которых не определены протоколом исследования или клиническими руководствами. К преимуществам данных клинической практики можно отнести то, что они оценивают в большей степени не эффективность, а результативность лечения в типичных условиях повседневной врачебной практики, сопоставляя сразу несколько альтернативных подходов к лечению (например, старые лекарственные препараты против новых) в более представительной выборке пациентов и с учетом более широкого спектра клинических исходов, что позволяет оптимизировать терапию в условиях эволюционирующего профиля риск/безопасность, не прибегая к сравнению с плацебо. Вместе с тем данные клинической практики, несмотря на использование изоцированных статистических методов для устранения систематических ошибок отбора и искажений, имеют существенные ограничения, обусловленные тем, что ретроспективный или проспективный наблюдательный дизайн исследования не имеет методологической строгости и рандомизации, присущих РКИ [7].

Заключение

Результаты ретроспективных исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, в целом усиливают обоснованность выводов основных РКИ, показавших преимущества ПОАК перед варфарином. При сравнении трех ПОАК – апиксабан отличается более низким риском геморрагических осложнений, тогда как ривароксабан – более высоким. В отношении «больших» кровотечений по данным разных авторов апиксабан сопоставим, или имеет более низкий риск данных осложнений, чем дабигатран, и в сравнении с последним имеет более выгодный профиль безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений. Высокие приверженность и непрерывность лечения апиксабаном у пациентов с ФП, не зависящие от дополнительных средств обучения, свидетельствуют о хорошей адаптации пациентов к терапии апиксабаном, несмотря на необходимость приема препарата 2 р/д. Сокращение расходов на оказание медицинской помощи с точки зрения взаимосвязи варфарина или ПОАК с системными тромбоэмболическими событиями и геморрагическими осложнениями более всего ассоциируется с апиксабаном. Приведенные результаты исследований РКИ дают потенциальную возможность улучшить клинические исходы, качество медицинской помощи, и снизить стоимость медицинских затрат при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер. В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Disclosures. The publication of the article is supported by Pfizer. The authors' opinion presented in the article may differ from the opinion of Pfizer.

References / Литература

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983.
2. Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014;37:32-47. doi:10.1002/clc.22204.
3. Macedo A.F., Bell J., McCarron C., et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb Res*. 2015;136:250-60. doi:10.1016/j.thromres.2015.06.007.
4. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:624-31. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680.
5. Zalesak M., Siu K., Francis K., et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:567-74. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
6. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-78. doi:10.1016/j.rec.2016.11.033.
8. Sulimov V.A., Golitsyn J.V., Panchenko E.P., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4(suppl 3):1-100. (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2013;4(приложение 3):1-100].
9. Fosbol E.L., Vinding N.E., Lamberts M., et al. Shifting to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agent from vitamin K antagonist in atrial fibrillation. *Europace*. 2017;0:1-9. doi:10.1093/europace/eux193.
10. Boriani G., Cimaglia P., Fantecchi E., et al. Non-valvular atrial fibrillation: potential clinical implications of the heterogeneous definitions used in trials on new oral anticoagulants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16:491-6. doi:10.2459/JCM.0000000000000236.
11. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V. Cohort studies in health care. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2015; 3: 5-16 (In Russ.) [Гржибовский АМ, Иванов СВ. Когортные исследования в здравоохранении. Наука и Здравоохранение. 2015;3:5-16].
12. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V. Cross-sectional (one-stage) studies in public health. *Nauka i Zdravoohranenie*. 2015;2:5-18. (In Russ.) [Гржибовский АМ, Иванов СВ. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении. Наука и Здравоохранение. 2015;2:5-18].
13. Garrison L.P. Jr., Neumann P.J., Erickson P., et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*. 2007;10:326-335. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
14. Fairies D.E., Leon A.C., Haro J.M., Obenchain R.L. Analysis of observational healthcare data using SAS. Cary, NC: SAS Institute, Inc.; 2010.
15. Riley G.F. Administrative and claims records as sources of health care cost data. *Med Care*. 2009;47:S51-S551. doi:10.1097/MLR.0b013e31819c95aa.
16. Annemans L., Aristides A., Kubin M. Real-Life Data: A Growing Need. *ISPOR Connections*. 2007;13(5):8-12.
17. Johnson M.L., Crown W., Martin B.C., et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: The ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report- Part III. *Value Health*. 2009;8:1062-73. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x.
18. Yao X., Abraham N.S., Sangaralingham L.R., et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *Am Heart Assoc*. 2016;5:e003725. doi:10.1161/JAHA.116.003725.
19. Amin A., Keshishian A., Trocio J., et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran, or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1595-1604. doi:10.1080/03007995.2017.1345729.
20. Larsen T.B., Skjoth F., Nielsen B., et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *Br Med J*. 2016;353:i3189. doi:10.1136/bmj.i3189.
21. Tepper P., Mardekian J., Masseria C., et al. Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *Eur Heart J*. 2015;36(Abstr Suppl.):339.
22. Noseworthy P.A., Yao X., Abraham N.S., et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation. *Chest* 2016; 150(6):1302-12. doi:10.1016/j.chest.2016.07.013.
23. Lip G.Y., Keshishian A., Kamble S., et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975-86. doi:10.1160/TH16-05-0403.
24. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017;117:1072-82. doi:10.1160/TH17-01-0068.
25. Deitelzweig S., Luo X., Gupta K., et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1745-54. doi:10.1080/03007995.2017.1334638.
26. Lin J., Trocio J., Gupta K., et al. Major bleeding risk and healthcare economic outcomes of nonvalvular atrial fibrillation patients newly initiated with oral anticoagulant therapy in the real-world setting. *J Med Econ*. 2017;20(9):952-61. doi:10.1080/13696998.2017.1341902.
27. Zhang Z., Peluso M.J., Gross C.P., et al. Adherence reporting in randomized controlled trials. *Clin Trial*. 2014;11(2):195-204. doi:10.1177/1740774513512565.
28. Amara W., Larsen T.B., Sciaraffia E., et al. Patients' attitude and knowledge about oral anticoagulation therapy: results of a self-assessment survey in patients with atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2016;18:151-5. doi:10.1093/europace/euv317.
29. Lane D.A., Barker R.V., Lip G.Y. Best practice for atrial fibrillation patient education. *Curr Pharm Des*. 2014;21:533-43. doi:10.2174/13816128/20666140825125715.
30. Potpara T.S., Pison L., Larsen T.B., et al. How are patients with atrial fibrillation approached and informed about their risk profile and available therapies in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2015;17:468-72. doi:10.1093/europace/euv025.
31. Yao X., Abraham N.S., Alexander C., et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003074. doi:10.1161/JAHA.115.003074.
32. Montalescot G. Adherence and persistence to apixaban treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation is high and similar with standard of care patient education or with an additional educational program: the randomized AEGEAN study. *Circulation*. 2016;134:A18842.
33. Pan X., Kachroo S., Liu X., et al. Real world discontinuation rates with apixaban versus warfarin, dabigatran, or rivaroxaban among atrial fibrillation patients newly initiated on anticoagulation therapy: early findings. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:A415. doi:10.1016/S0735-1097(14)60415-0.
34. Brown J.D., Shewale A.R., Talbert J.C. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(11):1319-29. doi:10.18553/jmpc.2016.22.11.1319.
35. Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes A.C., et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation who receive oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32(6):747-53. doi:10.1016/j.cjca.2015.09.023.
36. Vrijens B., Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(4):514-23. doi:10.1093/europace/euu311.

About the Authors:

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Chair of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, RUDN University

Svetlana V. Villevalde – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Andrey A. Shavarov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Medical Institute, RUDN University

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации медицинских работников, Медицинский институт, РУДН

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

Шаваров Андрей Анатольевич – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт, РУДН

СООБЩЕНИЕ ОБ ИСПРАВЛЕНИИ

В №1 2018, стр. 127 допущена ошибка в рис. 1 в статье «Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT)», автор – Горбунов В.М.: не указаны значения по оси абсцисс.

Таким образом, после исправлений данный рисунок должен выглядеть следующим образом:

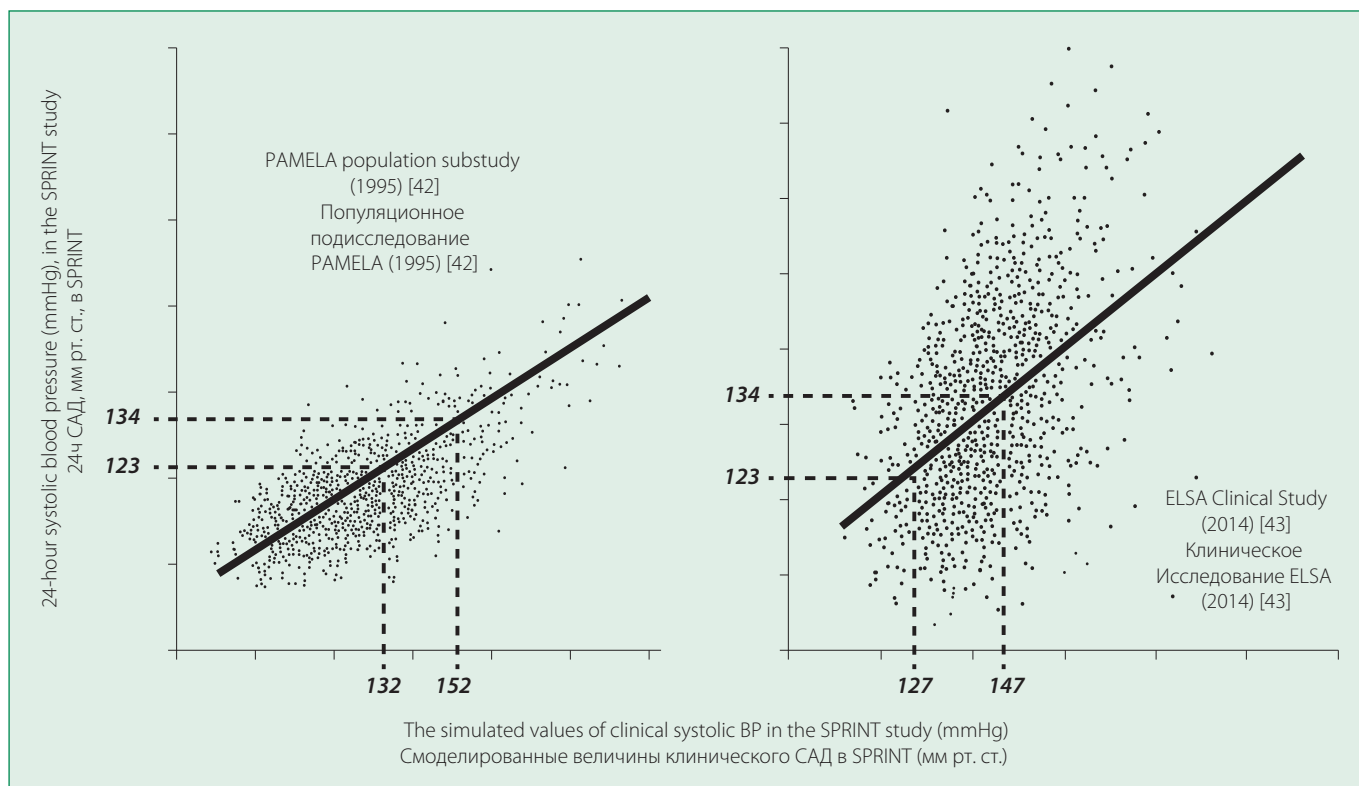
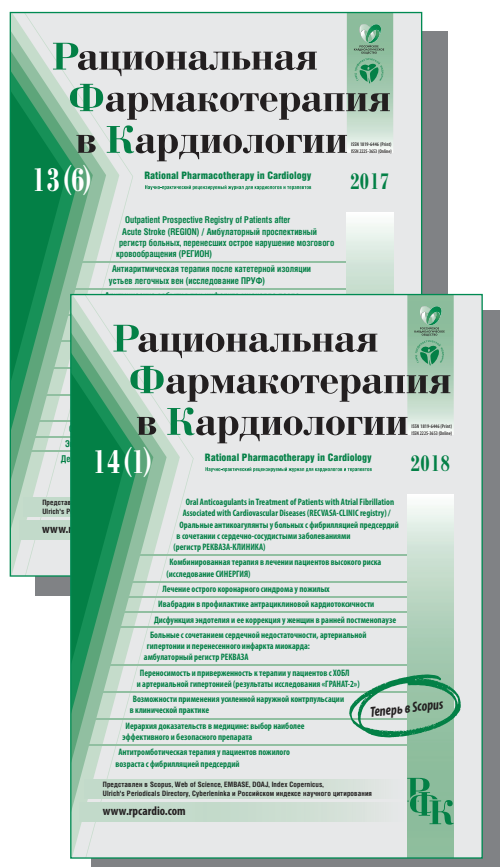


Figure 1. The relationship between clinical and 24-hour systolic blood pressure (adapted from [26])

Рисунок 1. Взаимосвязь клинического и суточного САД (адаптировано из [26])

Соответствующие исправления внесены в электронную версию статьи, размещенную на сайте журнала, других общедоступных сайтах, в российских и в международных базах данных.



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе полугодие 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 второе полугодие 2018 г.
660 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(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
(ИНН получателя платежа)
(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) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2018 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2018 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (925) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес питающей»

Анкета читателя

Фамилия

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)

Контактный телефон с кодом города
 Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

Для предприятий и организаций

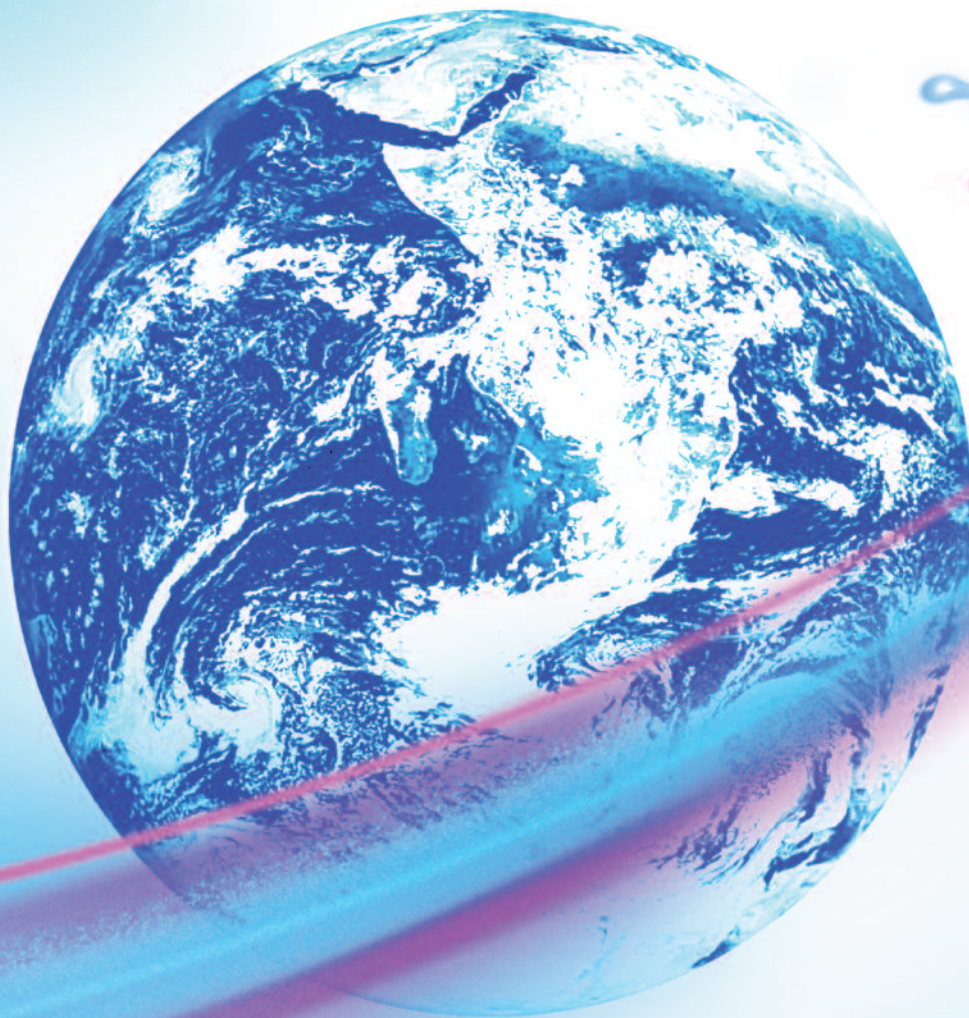
Индивидуальный

Вид подписки:

ЭКВАТОР®

АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

Рег. №: ЛП - 001645-120412



В ДВА РАЗА БОЛЬШЕ АРГУМЕНТОВ!*

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



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

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



ГЕДЕОН РИХТЕР

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



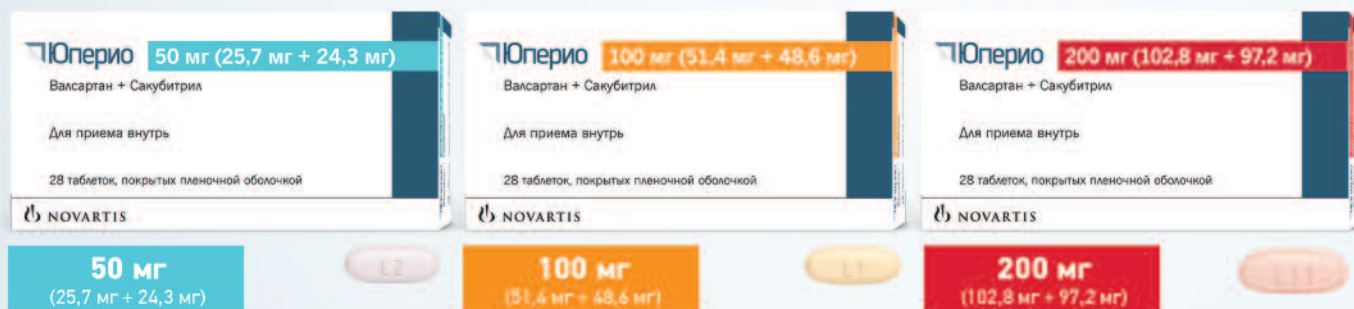
- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{5*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО

Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Способ применения и дозы: • Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозы препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пациенты старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуются. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс B по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). • Способ применения: Внутрь, независимо от приема пищи. • Противопоказания: • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (сCrCl < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаза. Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан.

Особые указания: • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание натрия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления натрия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреоз или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. • Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентку с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. Побочное действие. Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипотензия, утомляемость, головная боль, обмороч, тошнота, астма, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Взаимодействие: • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендуется: АРА, однократного применения препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (сCrCl < 60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, силденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, диуретиками калия, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MP2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «НОВАРТИС ФАРМА».

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

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрямого ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. † Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.