

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

14(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2018



Short Term Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg or Atorvastatin 80 mg in Patients with ACS / Розувастатин 40 мг или аторвастатин 80 мг при ОКС: краткосрочные эффективность и безопасность

Предиабет и большие сердечно-сосудистые события после коронарного шунтирования

Антиаритмическая терапия коморбидных больных пожилого и старческого возраста с ФП

Туберкулезный миоперикардит в практике врача кардиолога

Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом

Экономические потери от недостаточной гиполипидемической терапии в России

Антропометрические индексы и сахарный диабет в российской популяции

Ортостатическая гипотензия в клинической практике

Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий

Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте: новые рекомендации

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



www.rpcardio.com

РФК

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



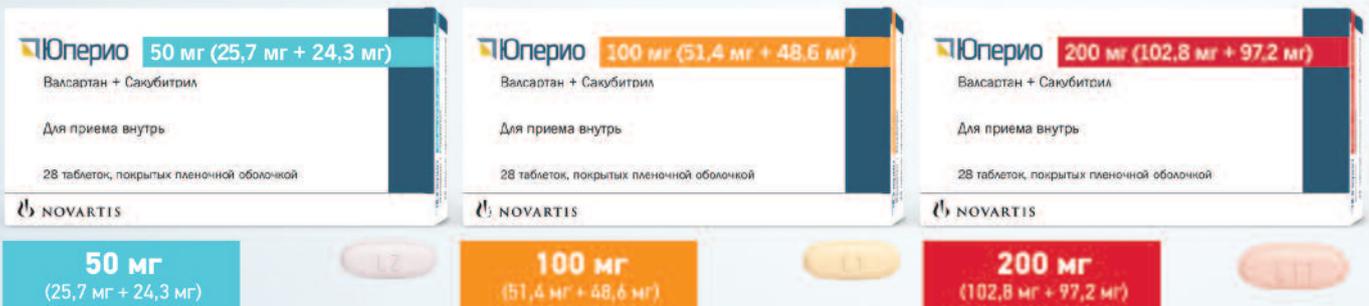
- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов***^{1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{5*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

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 ознакомиться 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 дозу 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 получающих ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА II, или получающих 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 (будущие суточные дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. • 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 (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В 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 С 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 предыдущей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискирином у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площадь поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин 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 блиндная 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, выражено снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Ожидательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить Сид. • 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 калия 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 калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипокальциемия или диета с высоким содержанием калия; 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 контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациенток о сохраненном репродуктивном потенциале 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%): гипотензия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-10%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипокальциемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головокружение. Иногда (0,1-1%) ангионевротический отек, истерическое голокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противозачаточных средств с актирином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применяемых с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибиторами АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременного применения препарата Юперิโอ с алискирином следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сиклифидилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, вольфамидами, антиагонистами мигранотриптинов (например, трипанолон, трипанолон, трипанолон), трипанолон, амилорид, препараты калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами GATP1B1, GATP1B3, GAT3 (например, рефампицином, циклооксигеназой или МР2 (например, диклофенаком)). **За более подробной информацией о препарате обратитесь к препарату или посетите медицинское учреждение по адресу: 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 неприлизина 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. Нобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.

Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68

www.novartis.ru

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ С НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ УРОВНЕМ ХС-ЛНП В КОМБИНАЦИИ С МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМЫМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ ИЛИ КАК МОНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТАТИНОВ²

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП_а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALI.17.12.2247b.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



- ◆ 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;

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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2018; v.14, N 5

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

Соучредители – ФГБУ «НИИЦ 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
Serpeticus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском
индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 1,202

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, Стромьнка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам *Marketing and Sales Manager*
Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка *Design, desktop publishing*
Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта *Web site is supported by*
NEICON (лаборатория Elpub)
На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 октября 2018 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2018

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2018

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р. Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошчистин В. Л. (Москва)

Задюнченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtssev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

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)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

[Dovgalevskiy 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)

Tsinamdzgvrshvili 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

Аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг? Сравнение краткосрочных эффективности и безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом
Мостафа Ш.А., Эльрабат Х., Махреус М., Камаль М.636

Возможности метода объемной сфигмографии для выявления поражения сосудов у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией и оценки эффективности антигипертензивной терапии
Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д.646

Влияние предиабета на частоту отдаленных больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование
Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л.654

Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности
Мионов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И.664

Тактика антиаритмической терапии коморбидных больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий
Федорова М.Х., Дощицин В.Л., Чапурных А.В.670

Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории
Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Груздева О.В., Понасенко А.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Филимонов Е.С., Артамонова Г.В.678

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Избыточная гипокоагуляция при терапии варфарином на фоне полипрагмазии: использование онлайн-ресурса Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» для обнаружения и устранения нежелательной лекарственной реакции (клинический случай)
Краснов Г.С., Казанцев И.В.687

Клиническое наблюдение: туберкулезный миоперикардит в практике врача кардиолога
Скрипка А.И., Бучнева А.В., Ванхин В.В., Лисянская Н.В., Бабырз В.В., Сенчихин П.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В.691

Фармакогенетические и клинические предикторы низкой эффективности клопидогрела у пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: описание клинического случая
Андреянова М.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Рыжикова К.А., Покровский А.В., Харазов А.Ф.699

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза
Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В.703

Динамика показателей толщины комплекса интима-медиа, жесткости сосудистой стенки, суточного мониторирования артериального давления у больных ранним псориатическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа
Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.711

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Short Term Comparison Between Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg and Atorvastatin 80 mg in Patients with Acute Coronary Syndrome
Mostafa S.A., Elrabat K., Mahrous M., Kamal M.636

The Potential of the Volumetric Sphygmography for the Diagnosis of Impaired Arterial Stiffness in Patients with Uncomplicated Arterial Hypertension and Its Possibilities for Evaluation of the Antihypertensive Therapy Effectiveness
Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D.646

Impact of Pre-Diabetes on the Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting
Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L.654

Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness
Mironov N.Y., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I.664

Tactics of Antiarrhythmic Therapy in Comorbid Elderly and Senile Patients with Paroxysmal and Recurrent Atrial Fibrillation
Fedorova M.H., Doshchitsin V.L., Chapurnykh A.V.670

Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya
Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Y., Gruzdeva O.V., Ponasenko A.V., Maksimov V.N., Voyevoda M.I., Filimonov E.S., Artamonova G.V.678

NOTES FROM PRACTICE

Excessive Hypocoagulation in Therapy with Warfarin within Polypharmacy: Using online database Multi-Drug Interaction Checker and Graphic "Time-Effect-Drug Administration" to Eliminate Adverse Drug Event (Case Report)
Krasnov G.S., Kazancev I.V.687

Clinical Case: Tuberculous Myopericarditis in the Cardiology Practice
Skripka A.I., Buchneva A.V., Vankhin V.V., Lisyanskaya N.V., Babyre V.V., Senchikhin P.V., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V.691

Pharmacogenetic and Clinical Predictors of Clopidogrel Insufficiency in a Patient with Atherosclerosis Obliterans of the Lower Extremities: Clinical Case
Andreyanova M.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Pokrovsky A.V., Kharazov A.F.699

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis
Novikova D.S., Kirillova I.G., Udachkina H.V., Popkova T.V.703

Dynamics of Carotid Intima-Media Thickness, Parameters of Arterial Stiffness and Ambulatory Blood Pressure Monitoring during Therapy with Inhibitor of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients with Early Psoriatic Arthritis
Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Y.711

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации
Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э.,
Карпов О.И., Худяков М.Б.716

Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции
Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А.,
Евстифеева С.Е., Жернакова Ю.В., Имаева А.Э., Капустина А.В.,
Муромцева Г.А., Ротарь О.П., Шляхто Е.В., Бойцов С.А.
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ725

Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП
Польшакова И.Л., Поветкин С.В.733

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторно-поликлинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ»
Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян Е.П., Евдаков В.А.,
Каспарова Э.А., Сергей Юрьевич Марцевич С.Ю.741

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение
Остроумова О.Д., Черняева М.С., Петрова М.М., Головина О.В.747

Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики
Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю.,
Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А.,
Кожевникова М.В., Лишута А.С.757

Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция?
Якушин С.С.765

Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С.774

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы
Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А., Уддин Л.Н.785

ФОРУМЫ

Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов в Мюнхене: научные исследования в помощь практической медицине
Марцевич С.Ю.790

ЮБИЛЕИ

80 лет профессору Ильдусу Анваровичу Латфуллину 795
К юбилею Михаила Михайловича Лукьянова 796

ИНФОРМАЦИЯ

Байер зарегистрировал новое показание для применения ривароксана у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий на территории Европейского Союза и США
Пресс-релиз компании Байер797

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Павла Яковлевича Довгалецкого798
Подписка на журнал799

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation
Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E.,
Karpov O.I., Khudyakov M.B.716

Basic Anthropometric Indices and Diabetes Mellitus Type 2 in Russian Population
Drapkina O.M., Shepel R.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A.,
Evsstifeeva S.E., Zhernakova Y.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V.,
Muromtseva G.A., Rotar O.P., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A.
on behalf of the participants of the ESSE-RF epidemiological study725

Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study
Polshakova I.L., Povetkin S.V.733

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Effect of Previous Cardiovascular Diseases on Long-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction: Data of the Outpatient Registry "PROFILE-IM"
Kutishenko N.P., Sichinava D.P., Kalaydzhyan E.P.,
Evdakov V.A., Kasparova E.A., Martsevich S.Y.741

POINT OF VIEW

Orthostatic Hypotension: Definition, Pathophysiology, Classification, Prognostic Aspects, Diagnostics and Treatment
Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Petrova M.M., Golovina O.V.747

Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria
Belenkov Y.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Y., Zektser V.Y.,
Vinogradova N.N., Ilgisonis I.S., Shakaryants G.A., Kozhevnikova M.V.,
Lishuta A.S.757

Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept?
Yakushin S.S.765

Arterial Hypertension in Older Adults in the Light of New European Guidelines 2018
Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Cherniaeva M.S.774

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable
Napalkov D.A., Sokolova A.A., Gabitova M.A., Uddin L.N.785

FORUMS

News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Munich: Research to Help Practical Medicine
Martsevich S.Y.790

ANNIVERSARIES

Professor Ildus A. Latfullin is 80 years old 795
On the Anniversary of Michail M. Loukianov 796

INFORMATION

Bayer registered a new indication for rivaroxaban for use in patients with coronary heart disease or peripheral artery disease in the European Union and USA
Bayer Company Press Release797

OBITUARY

In Memory of Prof. Pavel Ya. Dovgalevsky798
Subscription to the journal799

Short Term Comparison Between Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg and Atorvastatin 80 mg in Patients with Acute Coronary Syndrome

Shaimaa Ahmed Mostafa*, Khalid Elrabat, Mohamed Mahrous, Marwa Kamal

Benha University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Department

Fareed Nada Street, Benha, Qalubiya Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

Background. Dyslipidemia is one of the most serious modifiable risk factors for acute coronary syndrome which is the most leading cause of mortality and morbidity worldwide.

Aim. To assess the short-term safety and efficacy of full dose rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome.

Material and methods. Single center, prospective, randomized study included 100 patients who were randomized from first 24-hour of admission to either atorvastatin 80 mg daily (group 1) or rosuvastatin 40 mg daily (group 2). Primary outcomes included levels of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate [ESR], high-sensitive C-reactive protein [hs-CRP] and total leukocyte count [TLC]) after 4 weeks of treatment and lipid profile after 3 months. Secondary outcomes included recurrent myocardial infarction, recurrent angina, stroke and side effects.

Results. At admission, both groups were comparable in age, without statistically significant difference regarding risk factors (diabetes, hypertension, smoking and obesity), echocardiography (end-diastolic volume, end-systolic volume and ejection fraction), laboratory parameters of inflammation and lipid profile. After 1 month, there was insignificant difference between rosuvastatin and atorvastatin in the reduction of ESR, Hs-CRP or TLC. After 3 months rosuvastatin showed statistically significant reduction in the level of low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride ($p < 0.001$) and significant increase in high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.001$) when compared to atorvastatin and at the same time the rosuvastatin group was safer regarding liver enzymes elevation, $p < 0.001$ for alanine and $p < 0.01$ for aspartate aminotransferases, respectively.

Conclusions. Our findings demonstrated that rosuvastatin 40 mg/day is safer and more effective than the atorvastatin 80 mg/day in the terms of lipid parameters and inflammatory biomarkers.

Keywords: atorvastatin, rosuvastatin, acute coronary syndrome, statins.

For citation: Mostafa S.A., Elrabat K., Mahrous M., Kamal M. Short Term Comparison Between Safety and Efficacy of Rosuvastatin 40 mg and Atorvastatin 80 mg in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):636-645. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-636-645

Аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг? Сравнение краткосрочных эффективности и безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом

Шайма Ахмед Мостафа*, Халид Эльрабат, Мохамед Махреус, Марва Камаль

Университет Бенха, Факультет Медицины, Кафедра кардиологии

Ул. Фарид Нада, Бенха, Провинция Калубия, 13511 Арабская Республика Египет

Дислипидемия является одним из наиболее серьезных модифицируемых факторов риска острого коронарного синдрома – ведущей причины заболеваемости и смертности в мире.

Цель. Оценить эффективность и безопасность полной суточной дозы розувастатина и аторвастатина у пациентов с острым коронарным синдромом в краткосрочном периоде.

Материал и методы. Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включало 100 пациентов, которые в течение 24 ч после поступления в стационар были рандомизированы в группу приема аторвастатина 80 мг/сут (группа 1), либо в группу приема розувастатина 40 мг/сут (группа 2). Уровни маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов [СОЭ], высокочувствительный С-реактивный белок [вч-СРБ] и количество лейкоцитов) через 1 мес, а также показатели липидного профиля через 3 мес рассматривались как первичные исходы. Вторичные исходы включали: рецидив инфаркта миокарда, рецидив стенокардии, инсульт и побочные эффекты.

Результаты. При поступлении пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, имевшимся факторам риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, ожирение), эхокардиографическим параметрам (конечный диастолический и систолический объемы, фракции выброса), лабораторным маркерам воспаления и показателям липидного профиля. Через 1 мес были зарегистрированы незначительные различия между группами в отношении снижения СОЭ, уровня вч-СРБ и лейкоцитов крови. Через 3 мес в группе 2 по сравнению с группой 1 отмечено статистически значимое снижение уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов ($p < 0,001$), и повышение уровня липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$). В то же время в группе 2 продемонстрирован более высокий профиль безопасности в отношении уровня печеночных ферментов ($p < 0,001$ для аланиновой трансаминазы и $p < 0,01$ для аспарагиновой трансаминазы).

Заключение. Наше исследование продемонстрировало, что применение розувастатина 40 мг/сут являлось более эффективным в отношении показателей липидного спектра крови и маркеров воспаления, а также более безопасным, чем аторвастатин 80 мг/сут.

Ключевые слова: аторвастатин, розувастатин, острый коронарный синдром, статины.

Для цитирования: Мостафа Ш.А., Эльрабат Х., Махреус М., Камаль М. Аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг? Сравнение краткосрочных эффективности и безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):636-645. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-636-645

Received / Поступила: 10.08.2018

Accepted / Принята в печать: 17.09.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

shaimaamustafa2011@gmail.com

Acute coronary syndrome (ACS) considered as a subgroup of cardiovascular diseases (CVD), which is the most leading cause of mortality and morbidity worldwide [1]. It was estimated that more than 17 million subjects are dying from CVD each year and 3 to 8 per 1000 persons suffering from ACS that associated with high rate of long hospitalization [2-4]. Dyslipidemia is one of the most serious modifiable risk factors for acute coronary syndrome (ACS). It's known that the high level of cholesterol associated with the high incidence of mortality and morbidity [5-8]. Therefore, the reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is highly recommended as a primary target of therapy in patients with ACS [9].

For a decade, many clinical trials and meta-analyses demonstrated the effective role of HMG CoA reductase inhibitors (statins) in reducing the level of LDL-C [10,11]. Statins have a competitive inhibitory characteristic on the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and promoting nuclear translocation of transcription factor sterol response element binding protein 2 (SREBP-2) [12,13]. Moreover, statins work on reducing intrahepatic synthesis of cholesterol which directly alters the level of LDL-C. In addition, statins target to improve other CVD as endothelial dysfunction and intraplaque inflammation by increases collagen deposition and promoting nitric oxide (NO) production [14]. Recently, some investigators observed direct regulatory effect of statins on CD4+/CD28null cells that associated with occurrence of ACS [15].

Despite this progress in this matter, there is no sufficient data comparing between the anti-inflammatory and lipid-lowering effects of atorvastatin 80 mg/day and rosuvastatin 40 mg/day in patients with ACS. In this study, we aim to assess the short-term safety and efficacy of full dose rosuvastatin and atorvastatin in patients with ACS.

Material and methods

Study Design

This is a singlecenter, prospective, randomized-study that was conducted over the period from January 2016 to December 2017. We enrolled all patients according to restricted criteria. We took the history from the patients and subjected them to systemic examination and laboratory investigations. We included 130 patients of both genders aged from 18 to 70 years old who fulfilled WHO criteria for the diagnosis of ACS (ST elevation myocardial infarction [STEMI], non-ST elevation myocardial infarction [non-STEMI], unstable angina [UA]). Only 100 patients fulfilled the criteria and were randomized from first

Острый коронарный синдром (ОКС) рассматривается как подгруппа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. Было установлено, что от ССЗ ежегодно умирает более 17 млн человек, от ОКС – от 3 до 8 на 1000 больных, что также ассоциируется с высокой частотой длительных госпитализаций [2-4]. Дислипидемия – один из наиболее серьезных модифицируемых факторов риска ОКС. Известно, что повышенный уровень холестерина ассоциируется с высоким риском заболеваемости и смертности [5-8]. Таким образом, снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рекомендуется рассматривать как первоочередную задачу в лечении больных с ОКС [9].

Эффективность ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) в снижении уровня ЛПНП была продемонстрирована во многих клинических исследованиях и метаанализах за последние 10 лет [10,11]. Статины обладают конкурентной ингибирующей активностью в отношении редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А и способствуют ядерной транслокации транскрипционного фактора – белка, связывающего стерин-чувствительный элемент (SREBP-2) [12,13]. Статины также снижают синтез холестерина в печени, что непосредственно влияет на уровень ЛПНП. Кроме того, статины уменьшают эндотелиальную дисфункцию и воспаление в бляшке за счет увеличения отложения коллагена и повышения продукции оксида азота (NO) [14]. Недавно некоторые исследователи продемонстрировали прямое регуляторное влияние статинов на CD4+/CD28null клетки, которые ассоциированы с развитием ОКС [15].

Несмотря на прогресс в этом вопросе, недостаточно данных по сравнению противовоспалительного и липидснижающего действия аторвастатина в дозе 80 мг/сут и розувастатина в дозе 40 мг/сут у пациентов с ОКС. Целью данной работы было оценить безопасность и эффективность розувастатина и аторвастатина в полных суточных дозировках у пациентов с ОКС в краткосрочном периоде.

Материал и методы

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование было проведено в период с января 2016 г. по декабрь 2017 г. Включались все пациенты в соответствии с критериями ограничения. У пациентов собирали анамнез, проводили осмотр и лабораторные исследования. Было включено 100 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет, отвечавших критериям ВОЗ для диагноза ОКС (инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия). В течение первых сут пребывания в стационаре и получения стандартной терапии при помощи компьютерной рандомизационной таблицы пациентов отбирали в группу 1 (аторвастатин 80 мг/сут; n=50), либо в группу 2 (розувастатин 40 мг/сут; n=50). Через 1 мес оценивали противовоспалительный

24-hour of admission using a computer-based randomization table to either atorvastatin 80 mg daily (group 1) or rosuvastatin 40 mg daily (group 2) then patients were evaluated at 1 month for anti-inflammatory response and at 3 months for lipid profile changes and clinical outcome. Informed consent was taken from the patients included in the study and approval was taken from Ethical Committee of the Institute.

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria: we included our patients according to WHO criteria for diagnosis of ACS. Patients aged between 18 to 70 years old. No discrimination based on gender, race, and economic state.

Exclusion criteria: we excluded all patients who already on statin or with contraindications to statins. Patient with previous ACS and underwent to percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting were excluded.

Laboratory Investigations

At admission: liver function test, kidney function test, and inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate [ESR], C-reactive protein [CRP] and total leucocytes count [TLC]). Also, lipid profile tests: total cholesterol (TC), triglyceride (TG), LDL-C and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were done. At the first month: inflammatory markers were done for all participants and at the third month, all of them subjected to lipid profile and liver function tests.

Echocardiography

All patients were evaluated twice by expert operator who was blinded to the patient randomization group: at admission and after 3 month. All patients were examined in left lateral position using machine (PHILIPS, EPIC 7C) with multi-frequency transducer. Standard views for two dimensional, M mode and Doppler studies were obtained according to the recommendation of American society of echocardiography for the assessment of left ventricular end systolic, end diastolic function by modified Simpson method and calculation of the ejection fraction.

Outcomes Measurement

Primary outcomes: included levels of inflammatory markers (ESR, Hs-CRP and TLC) after 4 weeks of treatment and lipid profile after 3 months.

Secondary outcomes: included recurrent myocardial infarction (MI), recurrent angina, stroke, treatment of emergent side effects and mortality. All the adverse events either reported or observed by the

ответ, и через 3 мес – изменения в липидном профиле и клинический исход. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие, исследование было также одобрено Этическим комитетом института.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: пациенты в возрасте 18-70 лет включались в исследование в соответствии с критериями ВОЗ для диагноза ОКС. Пол, раса и экономический статус не учитывались.

Критерии исключения: исключались пациенты, уже получавшие статины, или имевшие противопоказания к их приему. Также исключались пациенты с ОКС в анамнезе, или перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, аорто-коронарное шунтирование.

Лабораторные исследования

При поступлении оценивались: показатели функции печени, почек, маркеры воспаления (скорость оседания эритроцитов [СОЭ], уровень высокочувствительного С-реактивного белка [вч-СРБ] и лейкоцитов крови). Также исследовали липидный профиль: общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП).

Через 1 мес у всех участников оценивали маркеры воспаления, и через 3 мес – показатели липидного профиля и функции печени.

Эхокардиография

Всем пациентам дважды (при поступлении и через 3 мес) было выполнено эхокардиографическое исследование опытным оператором, не знавшим, в какую группу был рандомизирован пациент. Исследование проводилось на аппарате PHILIPS, EPIC 7C с использованием мультисекторного датчика. Были получены стандартные изображения в В-, М- и доплеровском режимах, соответствующие рекомендациям Американского эхокардиографического общества для оценки конечного систолического (КСО) и конечного диастолического (КДО) объемов левого желудочка с расчетом фракции выброса (ФВ) по модифицированному методу Симпсона.

Оценка исходов

Первичные исходы включали уровни маркеров воспаления (СОЭ, вч-СРБ, лейкоциты крови) через 4 нед лечения и показатели липидного профиля через 3 мес.

Вторичные исходы включали рецидив инфаркта миокарда, рецидив стенокардии, инсульт, лечение по поводу непредвиденных побочных эффектов и смерть. Все неблагоприятные события, как зафиксированные, так и наблюдавшиеся пациентом, записывались и оценивались в отношении их выраженности, времени появления и продолжительности для определения переносимости препаратов.

patients were recorded and evaluated as regard to severity, onset, and duration to assess the tolerability of the drugs.

Statistical Analysis

The clinical and echocardiographic data obtained at pre and post randomization process were collected, verified, revised and then edited on the PC and analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software for Windows, version 16. The following tests were used: mean, standard deviation (SD), number and percentage, Student T test for independent samples, paired T test and Chi square test (χ^2).

Results

Demographics

One hundred patients were included and randomized into two groups: group 1 received atorvastatin 80 mg daily and group 2 received rosuvastatin 40 mg daily. The mean age of the study population was 54.6 ± 9 years, 70% were males, 52% were hypertensive, 38% had diabetes mellitus, 54% were smokers, and 24% were obese (body mass index >30 kg/m²).

At admission both groups were of comparable age ($p=0.882$), there was no statistically significant difference between both groups regarding risk factors: p value for diabetes mellitus, hypertension, smoking and obesity was 0.313, 0.841, 0.161 and 0.648, respectively. Also both groups had statistically insignificant difference as regard to clinical presentation; p value for STEMI, non-STEMI and UA was 0.095, 0.095 and 0.248, respectively (Table 1).

Efficacy

Echocardiography and laboratory parameters of inflammation and lipid profile were comparable at admission in both groups: p value for EDV, ESV and EF was 0.92, 0.91 and 0.83, respectively. P value for ESR, Hs-CRP and TLC was 0.61, 0.72 and 0.71, respectively. P value for HDL-C, LDL-C, TG and TC was 0.301, 0.183, 0.464 and 0.152, respectively (Table 1).

After 1 month there was nonsignificant difference between the two groups as regard to inflammatory markers as p value was 0.051, 0.449 and 0.532 for ESR, Hs-CRP and TLC, respectively (Table 2, Fig. 1).

After 3 months there was a significant difference ($p<0.001$) between the two groups in term of HDL-C; atorvastatin shows slight reduction (-2.9 mg/dL) vs marked increase in the group of rosuvastatin (18.8 mg/dL). On the other hand, group 2 showed statistically significant improvement compared with

Статистический анализ

Клинические и эхокардиографические данные, полученные до и после рандомизации, были собраны, верифицированы, обработаны, внесены в электронную базу и проанализированы с использованием статистического пакета программ для социальных наук (SPSS) для Windows, версия 16. Использовались следующие тесты: расчет средних величин и стандартных отклонений (s), расчет процентных соотношений, Т-критерий Стьюдента для независимых величин, парный Т-тест и критерий хи-квадрат (χ^2).

Результаты

Демографические характеристики

100 пациентов были включены в исследование и рандомизированы на две группы: группа 1 – получавшие аторвастатин 80 мг/сут и группа 2 – получавшие розувастатин 40 мг/сут. Средний возраст участников исследования составил $54,6 \pm 9$ лет, из них мужчин 70%, 52% страдали эссенциальной гипертонией, 38% имели сахарный диабет, 54% были курильщиками и 24% имели ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²).

При поступлении обе группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,882$), между группами не было также статистически значимых различий в отношении факторов риска: сахарного диабета ($p=0,311$), артериальной гипертензии ($p=0,841$), курения ($p=0,161$) и ожирения ($p=0,648$). В отношении клинических проявлений между группами существовали статистически незначимые различия: значения p для инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии составили: 0,095, 0,095 и 0,248, соответственно (табл. 1).

Эффективность

Эхокардиографические данные, а также лабораторные маркеры воспаления и показатели липидного профиля при поступлении в стационар были сопоставимы в обеих группах: значения p для КДО, КСО и ФВ левого желудочка были 0,92, 0,91 и 0,83, соответственно. Значения p для СОЭ, вч-СРБ и количества лейкоцитов были 0,61, 0,72 и 0,71, соответственно. Значения p для ЛПВП, ЛПНП, ТГ и общего холестерина составили: 0,301, 0,183, 0,464 и 0,152, соответственно (табл. 1).

Через 1 мес были зарегистрированы статистически незначимые различия в отношении маркеров воспаления между группами – значения p составили: 0,051, 0,449 и 0,532 для СОЭ, вч-СРБ и уровня лейкоцитов, соответственно (табл. 2, рис. 1).

Через 3 мес было выявлено статистически значимое ($p<0,001$) различие в отношении уровня ЛПВП между двумя группами. В группе аторвастатина зарегистрировано небольшое снижение его уровня ($-2,9$ мг/дл), в то время как в группе розувастатина – значимое повышение (18,8 мг/дл). При этом в группе 2 по сравнению с группой 1

Table 1. Baseline criteria of studied population

Таблица 1. Характеристики пациентов при включении в исследование

Parameters / Параметр		Group 1 / Группа 1 (n=50)	Group 2 / Группа 2 (n=50)	p value
Age, years / Возраст, лет		54.6±9	54.9±8.4	0.882
Gender / Пол, %	Male / Мужчины	70	60	0.295
	Female / Женщины	30	40	
Risk factors / Факторы риска, %	DM / СД	38	48	0.313
	Hypertension / АГ	52	50	0.841
	Smoking / Курение	54	40	0.161
	Obesity / Ожирение	24	28	0.648
	Presentation / Проявления			
	STEMI / ИМнСТ, %	82	56	0.095
	Non-STEMI / ИМбСТ, %	17	34	0.095
	UA / НС, %	20	30	0.248
	EDV, mL / КДО, мл	122±30	118±30	0.92
	ESV, mL / КСО, мл	60.1±26	60.4±27	0.91
	EF / ФВ, %	47.5±12	49.3±14	0.83
Laboratory / Лабораторные данные	ESR, mm/hour / СОЭ, мм/ч	28 (5;95)	45 (9;90)	0.196
	Hs-CRP, mg/L / вч-СРБ, мг/л	12 (0;96)	14 (0;192)	0.090
	TLC, x10 ⁹ /L / Лейкоциты, x10 ⁹ /л	10.6±3.4	11.3±5.1	0.710
	HDL-C, mg/dL / ХС ЛПВП, мг/дл	36.4±9.5	38.7±13.3	-
	LDL-C, mg/dL / ХС ЛПНП, мг/дл	128±45.3	139.1±37.6	-
	TG, mg/dL / Триглицериды, мг/дл	188 (81;654)	153 (93;495)	0.464
	TC, mg/dL / ОХ, мг/дл	191.7±48.1	199.2±53.2	0.152

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%), unless otherwise stated

DM – diabetes mellitus, STEMI – ST-elevation myocardial infarction, non-STEMI – non ST-elevation myocardial infarction, UA – unstable angina, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, ESR – erythrocyte sedimentation rate, hs-CRP – high-sensitive C – reactive protein, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, HDL-C – high density lipoprotein cholesterol, TC – total cholesterol

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%), если не указано иное

СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом ST, ИМбСТ – инфаркт миокарда без подъема ST, НС – нестабильная стенокардия, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ОХ – общий холестерин

Table 2. Comparison between baseline and one month follow up of inflammatory markers

Таблица 2. Сравнение уровней маркеров воспаления при включении в исследование и через 1 мес наблюдения

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=50)			Group 2 / Группа 2 (n=50)			p value ^a
	Baseline Исходно	Follow up* Через 1 мес	Δ, %	Baseline Исходно	Follow up* Через 1 мес	Δ, %	
ESR, mm/hour / СОЭ, мм/ч	28 (5;95)	29 (5;85)	-7.6 (-45;40)	45 (9;90)	39.5 (5;84)	-13.7 (-87.3;333.3)	0.051
Hs-CRP, mg/L / вч-СРБ, мг/л	12 (0;96)	0 (0;48)	-100 (-100;0)	14 (0;192)	0 (0;48)	-100 (-100;-50)	0.449
TLC, x10 ⁹ /L / Лейкоциты, x10 ⁹ /л	10.6±3.4	9.6±2.5	-7.7 (-35;25)	11.3±5.1	9.5±2.4	-9.1 (-63.3;75)	0.532

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%)

*After 1 month; ^afor compare changes in parameters

ESR – erythrocyte sedimentation rate, Hs-CRP – high-sensitive C-reactive protein, TLC – total leucocyte count

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)

^aПри сравнении изменений параметров

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

group 1 in lipid profile including LDL-C and TG, where median change was -18.9% vs -12.6% (p<0.001) and -3.4% vs -1.6% (p<0.001), respectively, but was insignificant for TC where median change was -10.9% vs -13.2% (p=0.157; Table 3, Fig. 1).

было также продемонстрировано статистически значимое улучшение в отношении уровней ЛПНП и ТГ: медиана различий составила 18,9% против 12,6% (p<0,001) и -3,4% против -1,6% (p<0,001), соответственно. В отношении уровня общего холестерина значимых различий не вы-

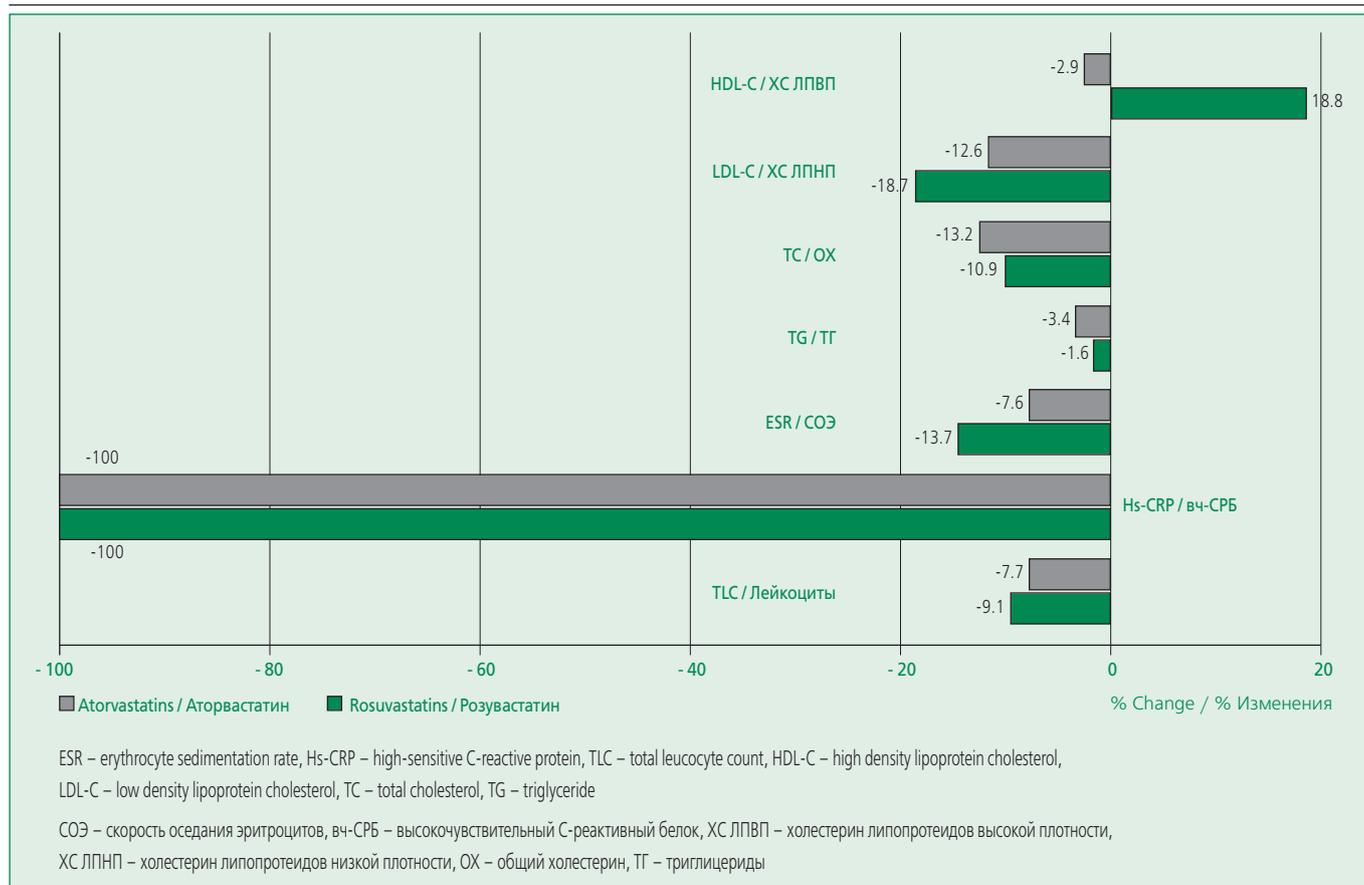


Figure 1. Changes in indicators in the study groups

Рисунок 1. Динамика показателей в исследуемых группах

Echocardiographic parameters were statistically better in group 2 where median change of end-diastolic volume, end-systolic volume and ejection fraction was -22.7% vs -9% ($p < 0.001$), -24.6% vs -6% ($p < 0.001$), and 9.6% vs 4.2% ($p < 0.001$), respectively (Table 4).

явлено: медиана различий составила -10,9 против -13,2 ($p = 0,157$; табл. 3, рис. 1).

Эхокардиографические параметры были статистически значимо лучше в группе 2, где медиана динамики КДО, КСО и ФВ составила -22,7% против -9% ($p < 0,001$), -24,6% против -6% ($p < 0,001$), и 9,6% против 4,2% ($p < 0,001$), соответственно (табл. 4).

Table 3. Comparison between baseline and 3 months follow up of lipid profile

Таблица 3. Сравнение уровней липидов крови при включении в исследование и через 3 мес наблюдения

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=50)			Group 2 / Группа 2 (n=50)			p value ^a
	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ, %	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ, %	
HDL-C, mg/dL / ХС ЛПВП, мг/дл	36.4±9.5	35.3±9.4	-2.9 (-5.0;-1.7)	38.7±13.3	45.6±13.3	18.8 (7.1;43.3)	<0.001
LDL-C, mg/dL / ХС ЛПНП, мг/дл	128±45.3	111.2±42.2	-12.6 (-67.3;72.6)	139.1±37.6	110.2±35.4	-18.7 (-92.3;-5.9)	<0.001
TC, mg/dL / ОХ, мг/дл	191.7±48.1	166.2±52.3	-13.2 (-57;46.8)	199.2±53.2	192.8±55.2	-10.9 (-32;127.9)	0.157
TG, mg/dL / ТГ, мг/дл	188 (81;654)	181 (75;650)	-3.4 (-7.4;-0.6)	153 (93;495)	150 (91;492)	-1.6 (-2.2;-0.6)	<0.001

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%)
*After 3 months; ^afor compare changes in parameters
HDL-C – high density lipoprotein cholesterol, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, TC – total cholesterol, TG – triglyceride
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)
^aПри сравнении изменений параметров
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды

Table 4. Comparison between baseline and 3 months follow up of echocardiography and liver enzymes
Таблица 4. Сравнение данных эхокардиографии и уровня трансаминаз исходно и через 3 мес наблюдения

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=50)			Group 2 / Группа 2 (n=50)			p value ^b
	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ ^a , %	Admission Исходно	Follow up* Через 3 мес	Δ ^a , %	
EDV, ml / КДО, мл	118.3±30.4	107.4±15.7	-9	122.2±30.1	94±25.2	-22.7	<0.001
ESV, ml / КСО, мл	49.3±14	47.2±13.1	-6	47.5±12	52.1±10.2	-24.6	<0.001
EF, % / ФВ, %	51.9±6.5	54±5.3	4.2	51±4.2	57±3.6	9.6	<0.001
ALT, u/l / АЛТ, ед/л	30 (10;150)	40.5 (23;161)	26.1	30 (15;119)	35 (20;130)	11.1	<0.001
AST, u/l / АСТ, ед/л	40 (14;319)	58.5 (25;330)	22.3	40 (20;317)	48 (23;300)	9.3	0.01

Data are presented as M±SD or Me (25%;75%)
*After 3 months; ^amedian; ^bfor compare changes in parameters
EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, ALT – alanine transaminase, AST – aspartate transaminase
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%;75%)
^aМедиана; ^bпри сравнении изменений параметров
КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ФВ – фракция выброса, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза

Safety

Rosuvastatin was statically safer as regard to liver function test (alanine and aspartate aminotransferases) after 3 months follow-up (Table 4). There were few adverse effects in the groups related to gastrointestinal system (in the form of constipation and dyspepsia), myalgia and re-hospitalization. All adverse effects were mild in severity, well tolerated and did not need alteration in treatment. None of the patients in both the groups died or experienced MI, or stroke.

Discussion

In this single center prospective randomized study, we included 100 patients diagnosed with ACS according to WHO criteria. Fifty patients were assigned to atorvastatin 80 mg/daily and another fifty were assigned to rosuvastatin 40 mg/daily. The mean age of included patient was 54.6±9 years old. There is no significant deference between the two groups in terms of age, gender, risk factors, clinical presentation, and laboratory examinations at admission.

Several statins are available, differing in their pharmacodynamics and pharmacokinetic properties as absorption, bioavailability, plasma-protein binding, excretion, and solubility profiles. So statins may be classified into high, moderate, and low-intensity categories [16]. High-intensity statins are defined in the international guidelines as those for which, on average, a daily dose reduces plasma LDL-C level by 50% or more. According to this definition, rosuvastatin at a dose of 20-40 mg/day and atorvastatin at a dose of 40-80 mg/day considered as high-intensity statins [17]. High-intensity statin therapy has cardiovascular outcomes better than moderate-intensity therapy

Безопасность

Розувастатин был статистически значимо безопаснее в отношении функциональных печеночных тестов (АЛТ, АСТ) через 3 мес наблюдения (табл. 4). В группах было зафиксировано несколько побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом (в виде запоров и диспепсии), миалгия и повторная госпитализация. Все побочные эффекты были легкими, хорошо переносились и не потребовали изменений в лечении. В обеих группах не было зафиксировано случаев инфаркта миокарда, инсульта или смерти.

Обсуждение

Наше одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включало 100 пациентов с ОКС, диагностированным в соответствии с критериями ВОЗ. 50 пациентов были рандомизированы в группу приема аторвастатина 80 мг/сут и остальные 50 – в группу розувастатина 40 мг/сут. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 54,6±9 лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска, клиническим проявлениям и лабораторным данным при поступлении в стационар.

В настоящее время доступны несколько препаратов из группы статинов, различающиеся по фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, таким как всасывание, биодоступность, связывание с белками плазмы, экскреция, профиль растворимости. Статины могут быть классифицированы на препараты с высокой, умеренной и низкой эффективностью действия [16]. В международных рекомендациях к препаратам с высокой эффективностью относят статины, суточная доза которых снижает сывороточный уровень ЛПНП в среднем на 50% и более. В соответствии с этим определением розувастатин в дозе 20-40 мг/сут и аторвастатин в дозе 40-80 мг/сут

in patients with stable coronary heart disease or ACS [18].

Regarding the time of administration of statins, all patients in this study assigned to statins administration after 24 hours of admission. Many randomized control trials (RCTs) reported different timing for administration. Thompson et al. [19] recommended administration of pravastatin 20 or 40 mg within 24 hours of admission. Cannon et al. [20] started with pravastatin 40 mg/day or atorvastatin 80 mg/day after 10 days of admission. While Schwartz et al. [1] show that high dose of atorvastatin 80 mg/day within 24-96 hours after ACS occurrence reduced cardiovascular events during the few first weeks from initial therapy.

After 1 month there was insignificant difference between rosuvastatin and atorvastatin in the reduction of ESR, Hs-CRP or TLC. After 3 months rosuvastatin showed statistically significant reduction in the level of LDL-C, TG and significant increase in HDL-C when compared to atorvastatin and at the same time the rosuvastatin group showed significant improvement in systolic function as regard to EDV, ESV and EF and was safer regarding liver enzymes elevation. Similarly, Khurana et al conducted a study to compare between standard therapy plus atorvastatin (40 mg/day) and standard therapy plus rosuvastatin (20 mg/day) in patients with ACS. They reported that rosuvastatin (20 mg/day) showed significant reduction in terms of LDL, TC, and CPR compared with atorvastatin (40 mg/day). Moreover, they observed that rosuvastatin (20 mg/day) was associated with fewer incidences of the adverse events especially those related to gastrointestinal system [21]. In terms of HDL-C, Aydin and his colleague's conclusions agreed with our results. They observed slightly decreasing in atorvastatin group while it increased in the rosuvastatin group compared baseline (1.4 ± 8.9 mg/dl vs 2.0 ± 9.4 mg/dl, $p=0.04$) [22]. In studies comparing statin with placebo, patients with statin had a greater reduction of CRP than those receiving placebo. The percentage reduction was from 13% to 50% with various statins [18]. Majority of studies have used higher doses of different statins and had longer follow-up period considering the thought that effect of statins on CRP develops over longer period [23]. LUNAR study showed that rosuvastatin 40 mg significantly decreased LDL-C, increased HDL-C, but insignificantly improved other lipid parameters when compared to atorvastatin 80 mg in patients with ACS, also there was no significant difference as regard to the level of CRP [24].

In contrast, Aydin et al. [22] reported insignificant differences between the two groups in the terms of

рассматриваются как статины с высокой эффективностью [17]. Лечение статинами с высокой эффективностью продемонстрировало лучшие результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов со стабильной ИБС или ОКС по сравнению с терапией препаратами с умеренной эффективностью [18].

Что касается времени назначения статинов, различные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) сообщают о разном времени начала терапии статинами. В нашем исследовании статины назначались через 24 ч после поступления в стационар. Thompson и соавт. [19] назначали правастатин 20 или 40 мг в течение первых 24 ч госпитализации. Cannon и соавт. [20] начинали лечение правастатином 40 мг/сут или аторвастатином 80 мг/сут через 10 дней после поступления, в то время как Schwartz и соавт. [1] продемонстрировали, что назначение высокой дозы аторвастатина 80 мг/сут в течение 24-96 ч после развития ОКС снижает риск сердечно-сосудистых событий в первые несколько недель от начала терапии.

Через 1 мес наблюдения в нашем исследовании были выявлены небольшие различия между группами розувастатина и аторвастатина в отношении снижения СОЭ, уровня вч-СРБ или количества лейкоцитов. Через 3 мес лечения розувастатин продемонстрировал статистически значимое снижение уровней ЛПНП и ТГ и существенное повышение уровня ЛПВП по сравнению с аторвастатином. В то же время в группе розувастатина было продемонстрировано значимое улучшение систолической функции левого желудочка и лучший профиль безопасности в отношении функции печени. Khurana и соавт. проводили похожее исследование, где сравнивали группы пациентов с ОКС, получавших стандартную терапию+аторвастатин 40 мг/сут или стандартную терапию+розувастатин 20 мг/сут. По их данным розувастатин (20 мг/сут) значимо снижал уровни ЛПНП, общего холестерина и СРБ по сравнению с аторвастатином (40 мг/сут). Более того, прием розувастатина (20 мг/сут) ассоциировался с меньшим количеством побочных эффектов, особенно, связанных с желудочно-кишечным трактом [21]. В исследовании проведенном Aydin и соавт. [22], так же как и в нашей работе, было продемонстрировано небольшое снижение уровня ЛПВП в группе больных, получавших аторвастатин, и повышение его в группе розувастатина по сравнению с уровнем этого показателя до начала терапии ($1,4 \pm 8,9$ мг/дл против $2,0 \pm 9,4$ мг/дл; $p=0,04$). В исследованиях, сравнивавших статин с плацебо, было показано, что уровень СРБ снижался в большей степени у пациентов, получавших статин, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Снижение этого показателя варьировало от 13 до 50% при приеме различных статинов [18]. В большинстве исследований использовались высокие дозы статинов, и периоды наблюдения были продолжительными, так как считается, что влияние статинов на уровень СРБ развивается в течение длительного времени [23]. В исследовании LUNAR было продемонстри-

LDL-C, TC and CRP. This variation in results may be because of the difference in the statins administration doses; they use atorvastatin (80 mg/day) and rosuvastatin (20 mg/day). Also, they included just STEMI patients and neglect the other types of ACS.

There were few adverse effects in the groups related to gastrointestinal system (in the form of constipation and dyspepsia), myalgia and rehospitalization. All adverse effects were mild in severity, well tolerated and did not need alteration in treatment. None of the patients in both the groups died or experienced MI or stroke.

JUPITER trial is a placebo control trial compared between placebo and rosuvastatin 20 mg/day. They reported significant reduction in the group of rosuvastatin in the incidence of nonfatal MI (hazard ratio [HR] 0.35, 95% confidence interval (95%CI) 0.22-0.58; $p < 0.00001$), arterial revascularization (HR 0.54, 95%CI 0.41-0.72, $p < 0.0001$), nonfatal stroke (HR 0.52, 95%CI 0.33-0.80, $p = 0.003$), and all-cause mortality (HR 0.80, 95%CI 0.67-0.97, $p = 0.02$) comparing with placebo [25].

In LUNAR study, serious adverse events occurred in 14.1% of patients treated with atorvastatin 80 mg/day versus 8.7% of those treated with rosuvastatin 40 mg/day and discontinuation of the treatment was 9.3% in atorvastatin versus 3.7% in rosuvastatin [24].

Our study shows some limitations; we cannot perform a multicenter study with large sample size due to the cost effectiveness of the investigations and drug administration. We did not investigate the other parameters of lipid profile and adverse events related to onset of diabetes mellitus. Nevertheless, all of these limitations do not affect the evidence reported in this study.

Conclusions

Our findings demonstrated that rosuvastatin 40 mg/day is safer and more effective than the atorvastatin 80 mg/day in terms of lipid parameters and inflammatory biomarkers.

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

ровано, что 40 мг розувастатина значительно снижали уровень ЛПНП, повышали ЛПВП и незначимо улучшали другие показатели липидного профиля по сравнению с 80 мг аторвастатина у пациентов с ОКС, уровень СРБ при этом статистически значимо не различался [24].

Audin с соавт. [22], напротив, выявили незначительные различия между двумя группами в отношении уровней ЛПНП, общего холестерина и СРБ. Такие различия в результатах могут быть обусловлены разницей в дозах статинов – использовались аторвастатин 80 мг/сут и розувастатин 20 мг/сут. Кроме того, в это исследование включались только пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и игнорировались другие типы ОКС.

В нашем исследовании в обеих группах было зафиксировано небольшое количество побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом (в виде запоров и диспепсии), миалгия и повторная госпитализация. Все побочные эффекты были легкими, хорошо переносились и не потребовали изменений в лечении. В обеих группах не было зафиксировано случаев инфаркта миокарда, инсульта или смерти.

В плацебо-контролируемом исследовании JUPITER сравнивался розувастатин 20 мг/сут с плацебо. В группе розувастатина по сравнению с плацебо было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты нефатального инфаркта миокарда (отношение рисков [OR] 0,35; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,22-0,58; $p < 0,00001$), реваскуляризации (OR 0,54; 95% ДИ 0,41-0,72; $p < 0,0001$), нефатального инсульта (OR 0,52; 95% ДИ 0,33-0,80; $p = 0,003$) и смертности от всех причин (OR 0,80; 95% ДИ 0,67-0,97; $p = 0,02$) [25].

В исследовании LUNAR серьезные побочные эффекты наблюдались у 14,1% пациентов, получавших аторвастатин 80 мг/сут по сравнению с 8,7% в группе розувастатина 40 мг/сут; прерывание терапии имело место в 9,3% случаев в группе аторвастатина и в 3,7% – в группе розувастатина [24].

У нашего исследования есть ряд ограничений: мы не имеем возможности провести многоцентровое исследование с большим объемом выборки, учитывая экономическую эффективность исследований; мы не исследовали другие параметры липидного профиля и побочные эффекты, связанные с развитием сахарного диабета. Тем не менее, все эти ограничения не повлияли на результаты, представленные в данной работе.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что розувастатин 40 мг/сут более безопасен и эффективен, чем аторвастатин 80 мг/сут в отношении показателей липидного профиля и маркеров воспаления.

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

References / Литература

- Schuetz C.A., van Herick A., Alperin P., et al. Comparing the effectiveness of rosuvastatin and atorvastatin in preventing cardiovascular outcomes: estimates using the Archimedes model. *J Med Econ.* 2012;15:1118-29. doi:10.3111/13696998.2012.704459.
- Moustapha A., Anderson H.V. Contemporary view of the acute coronary syndromes. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:71-9.
- Granger C.B., Weaver W.D. Reducing cardiac events after acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5 Suppl 5:S39-46.
- Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., et al. Statins in acute coronary syndrome: Very early initiation and benefits. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2012;6:163-74. doi:10.1177/1753944712452463.
- Grundt S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B., et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39. doi:10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E.
- Verschuren W.M., Jacobs D.R., Bloemberg B.P., et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA.* 1995;274:131-6.
- Chen Z., Peto R., Collins R., et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ.* 1991;303:276-82.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England).* 2004;364:937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- O'Keefe J.H., Cordain L., Harris W.H., et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142-6. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.046.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2002;360:7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- Studer M., Briel M., Leimenstoll B., et al. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2005;165:725-30. doi:10.1001/archinte.165.7.725.
- Briggs M.R., Yokoyama C., Wang X., et al. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence. *J Biol Chem.* 1993;268:14490-6.
- Liao J.K. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005;96:24F-33F. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.009.
- Fukumoto Y., Libby P., Rabkin E., et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation.* 2001;103:993-9.
- Link A., Sejejan S., Hewera L., et al. Rosuvastatin induces apoptosis in CD4+CD28null T cells in patients with acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:147-58. doi:10.1007/s00392-010-0225-8.
- Chou R., Dana T., Blazina I., et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *AHRQ Publ.* 2016:178.
- Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A., et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:438-45. doi:10.1016/j.jacc.2006.04.070.
- Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
- Thompson P.L., Meredith I., Amerena J., et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J.* 2004;148:91. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.052.
- Liem A.H., van Boven A.J., Veeger N.J.G.M., et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2002;23:1931-7.
- Khurana S., Gupta S., Bhalla H., et al. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6:130-5. doi:10.4103/0976-500X.162011.
- Aydin M.U., Aygul N., Altunkeser B.B., et al. Comparative effects of high-dose atorvastatin versus moderate-dose rosuvastatin on lipid parameters, oxidized-LDL and inflammatory markers in ST elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2015;239:439-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.003.
- Balk E.M., Lau J., Goudas L.C., et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;139:670-82.
- Pitt B., Loscalzo J., Moryak J., et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol.* 2012;109:1239-46. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.015.
- Everett B.M., Glynn R.J., MacFadyen J.G., Ridker P.M. Rosuvastatin in the Prevention of Stroke Among Men and Women With Elevated Levels of C-Reactive Protein: Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation.* 2010;121:143-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874834.

About the Authors:

Shaimaa Ahmed Mostafa – Assistant Professor of Cardiology, Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Khalid Elrabat – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Mohamed Mahrous – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Marwa Kamal – Department of Cardiology, Benha Faculty of Medicine, Benha University

Сведения об авторах:

Мостафа Шайма Ахмед – доцент, кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Эльрабат Халид – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Махреус Мохамед – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Камаль Марва – кафедра кардиологии, медицинский факультет Бенха, Университет Бенха

Возможности метода объемной сфигмографии для выявления поражения сосудов у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией и оценки эффективности антигипертензивной терапии

Екатерина Викторовна Борисова¹, Алексей Иванович Кочетков²,
Ольга Дмитриевна Остроумова²

¹Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина.
Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Цель. Изучить параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) II стадии 1-2 степени и их динамики на фоне лечения фиксированными комбинациями (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП).

Материал и методы. На первом этапе исследования по данным историй болезни была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1-2 степени, не получавших АГП (n=100; средний возраст 51,9±6,5 лет), и сопоставимая с ними по полу группа здоровых людей с нормальным уровнем артериального давления (АД) (n=86; средний возраст 48,8±5,8 лет). Анализ показателей жесткости артерий проводили методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Co., Ltd, Япония). Всем обследуемым проводили суточное мониторирование АД (СМАД) (монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540, Петр Телегин, Россия) и рутинное измерение АД по методу Короткова. На втором этапе исследования с учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=90), у которых на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии (ФК периндоприла аргинин/индапамид или валсартан/амлодипин) был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности терапии (общеклинические данные, СМАД, объемная сфигмография).

Результаты. На первом этапе исследования по данным объемной сфигмографии у пациентов с АГ сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI) как слева (7,9±1,3), так и справа (8,1±1,3), а также индекс аугментации справа (1,22±0,31%) оказались статистически значимо выше (p=0,006; p=0,003; p=0,047, соответственно), чем у лиц контрольной группы (7,5±0,9; 7,6±0,9; 1,13±0,28%, соответственно). На втором этапе исследования на фоне лечения ФК АГП статистически значимо снизились CAVI как слева (до 7,36±1,37; p=0,02), так и справа (до 7,46±1,44; p=0,02).

Заключение. У нелеченных пациентов 40-65 лет с АГ II стадии 1-2 степени согласно результатам объемной сфигмографии жесткость артерий статистически значимо выше по сравнению с сопоставимыми по полу здоровыми лицами. Антигипертензивная терапия (в течение 12 нед после достижения целевого АД) ФК АГП статистически значимо улучшает упруго-эластические свойства магистральных артерий, снижая величину CAVI.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артерий, сердечно-сосудистый риск, объемная сфигмография, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Для цитирования: Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Возможности метода объемной сфигмографии для выявления поражения сосудов у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией и оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):646-653. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-646-653

The Potential of the Volumetric Sphygmography for the Diagnosis of Impaired Arterial Stiffness in Patients with Uncomplicated Arterial Hypertension and Its Possibilities for Evaluation of the Antihypertensive Therapy Effectiveness

Ekaterina V. Borisova¹, Alexey I. Kochetkov^{2,3}, Olga D. Ostroumova^{2,3}

¹E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Aim. To investigate arterial stiffness parameters in middle-aged patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension (HT) and evaluate their changes after treatment with single pill combinations (SPC) of antihypertensive drugs.

Methods. At the first phase of the study, according to the medical records data, a group of untreated patients with stage II grade 1-2 HT (n=100, 47 men, mean age 51.9±6.5 years), and a group of healthy controls with normal blood pressure (BP) (n=86; 28 men; mean age 48.8±5.8 years) were formed. The analysis of arterial stiffness was performed by the volumetric sphygmography technique using VaSera VS-1500N device (Fukuda Denshi Co., Ltd, Japan). All the subjects underwent ambulatory BP monitoring (BPLab, BP2005-01.04.00.2540, Petr Telegin, Russia) as well as a routine BP measurement by the Korotkov method. At the second stage of the study, a group of HT patients (n=90) was formed according to the medical history data. These patients thanks to antihypertensive treatment with SPC (perindopril arginine/indapamide or valsartan/amlodipine) achieved the target BP level (<140/90 mm Hg) according to routine measurements and they were assessed in terms of therapy efficacy (general clinical data, SMAD, volume sphygmography) 12 weeks after the target BP level was reached.

Results. At the first phase of the study, in HT patients cardio-ankle vascular index (CAVI), both on the left (7.9±1.3) and right side (8.1±1.3), as well as the right-side augmentation index (1.22±0.31%) were significantly higher (p=0.006, p=0.003, p=0.047, respectively) compared to the controls (7.5±0.9, 7.6±0.9, 1.13±0.28%, respectively). At the second phase of the study, after SPC treatment the CAVI significantly decreased both on the left- (up to 7.36±1.37, p=0.02) and right-side (up to 7.46±1.44, p=0.02).

Conclusions. In untreated 40-65 years-old patients with stage II grade 1-2 HT arterial stiffness assessed by volumetric sphygmography is significantly higher compared with sex-matched healthy individuals. 12-week therapy with SPCs improves the elastic properties of the major arteries, reducing the CAVI value.

Keywords: arterial hypertension, arterial stiffness, cardio-vascular risk, volumetric sphygmography, cardio-ankle vascular index, single pill combination of antihypertensive drugs.

For citation: Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The Potential of the Volumetric Sphygmography for the Diagnosis of Impaired Arterial Stiffness in Patients with Uncomplicated Arterial Hypertension and Its Possibilities for Evaluation of the Antihypertensive Therapy Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):646-653. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-646-653

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

Received / Поступила: 02.10.2018

Accepted / Принята в печать: 05.10.2018

Повышенная ригидность магистральных артерий через различные патогенетические механизмы обуславливает повышение систолического артериального давления (САД) и снижение диастолического артериального давления (ДАД), что, в свою очередь, способствует повреждающему действию пульсовой волны на сосуды [1]. Вследствие этого снижается кровоснабжение головного мозга, миокарда, почек и других органов, и, как следствие, увеличивается риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности [1]. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) параметр жесткости аорты обладает независимой прогностической значимостью в отношении риска развития смертельных и несмертельных коронарных и церебро-vasкулярных событий [2, 3]. Показано, что по результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска (по шкале SCORE, в частности) может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска [4-6]. Следовательно, оценка артериальной жесткости имеет важное значение при обследовании больных с АГ для более точной идентификации лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [1, 7].

Как известно, «золотым стандартом» для измерения артериальной жесткости является определение скорости пульсовой волны (СПВ) на участке от общей сонной до бедренной артерии [7]. Однако данный метод имеет серьезный недостаток – высокую зависимость данного параметра от текущего артериального давления [1,8]. Так, в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) по диагностике и лечению заболеваний аорты (2014) сказано, что «основным ограничением при интерпретации скорости пульсовой волны является то, что на нее в значительной степени влияет уровень артериального давления (АД). Так как повышенное АД увеличивает жесткость артериальной стенки, при сравнении степени структурной артериальной жесткости давление становится вмешивающейся переменной...» [9].

Оценка жесткости по индексу CAVI (англ.: cardio-ankle vascular index, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) устраняет фактор влияния АД на полученные

результаты измерения данного индекса и, тем самым, обладает существенным преимуществом перед другими параметрами, характеризующими жесткость сосудистой стенки [10, 11]. Исходя из вышеизложенного, становится понятно, почему оценка жесткости артериальной стенки с помощью CAVI (сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости) привлекает повышенное внимание исследователей и практикующих врачей. Однако вопрос, насколько этот показатель изменен у пациентов с начальными стадиями АГ, нуждается в уточнении.

По мнению российских экспертов оценка CAVI может эффективно использоваться в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости как в качестве скрининга, так и динамического наблюдения за течением заболевания и оценки эффективности проводимой терапии [12].

В конце августа 2018 г были опубликованы новые европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ [3], в которых подчеркивается, что доминирующей стратегией лечения АГ в настоящее время является применение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП) уже на старте лечения у подавляющего большинства пациентов с АГ, но влияние ФК АГП на значения индекса CAVI у пациентов с АГ практически не изучено.

Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение параметров жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии у пациентов среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени и их динамики на фоне лечения ФК АГП.

Материал и методы

Этические аспекты

Протокол исследования был утвержден Межвузовским комитетом по этике Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, протокол №04-18 от 19.04.2018 г. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Пациенты

На первом этапе исследования для сравнения параметров жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии у пациентов среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени и здоровых лиц той же возрастной группы по данным историй болезни была сформирована группа пациентов ($n=100$) в возрасте от 40 до 65 лет с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени, не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, и группу здоровых людей с нормальным уровнем АД ($n=86$). С этой целью ретроспективно были проанализированы данные историй болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова за период с 01 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г.

Критерии включения в основную группу: пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией II стадии, мужчины и женщины, в возрасте от 40 до 65 лет; офисное САД 140-179 мм рт.ст. и/или офисное ДАД 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии минимум за 12 нед до первого визита. Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет.

Основные критерии невключения в исследование на первом этапе: уровень офисного АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на исходном визите; ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности), печени, почек, органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; гиперурикемия с клиническими проявлениями; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием АГП), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования.

На втором этапе исследования (вторая часть исследования) с учетом ретроспективных данных из 100 пациентов, включенных в первый этап, были отобраны больные АГ ($n=90$), у которых на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эф-

фективности антигипертензивной терапии (общеклинические данные, результаты суточного мониторирования АД, объемной сфигмографии). В данной группе 52 пациента получали ФК периндоприла аргинин/индапамид (Нолипрел форте или Нолипрел Би-форте, Сервье, Франция), а 38 больных – ФК валсартан/амлодипин (Вамлосет, KRKA, Словения).

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Между контрольной группой и группой пациентов с АГ не было выявлено статистически значимых различий по полу, статусу курения, уровню образования. Возраст, индекс массы тела, окружность талии, офисные САД, ДАД, пульсовое АД (ПД) были статистически значимо выше в группе пациентов с АГ. В этой группе также статистически значимо были выше уровни глюкозы ($p<0,001$), а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности статистически значимо ниже ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Методы исследования

Всем обследуемым проводили клинический осмотр, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540, производитель Петр Телегин, Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [13], объемную сфигмографию (сфигмометр VaSera VS-1500N, «Fukuda Denshi Co., Ltd», Япония). Обследование пациента на данном аппарате заключается в наложении четырех манжет на конечности и фонокардиографического датчика в области груди, при этом фиксируется время распространения пульсовой волны от сердца к лодыжке. Оценивали индекс сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ABI), индекс аугментации (AI).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10,0 и SPSS v.17.0. Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальные распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Table 1. General characteristics of the examined patients
Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Контрольная группа (n=86)	Пациенты с АГ (n=100)	p
Пол: муж/жен, n (%)	28 (32,6)/ 58(67,4)	47(47,0)/53(53,0)	0,064
Курильщики, n (%)	17(19)	22(22)	0,848
Средний возраст, лет	48,8±5,8	51,9±6,5	0,04
Средний ИМТ, кг/м ²	26,00±4,03	29,86±4,50	0,000
Средняя окружность талии у мужчин, см	95,0±13,4	104,7±13,0	0,003
Средняя окружность талии у женщин, см	84,1±12,0	96,1±12,0	0,000
Средняя длительность АГ, лет		5,5±4,3	-
Впервые выявленная АГ, n (%)		25 (25)	-
Степень 1 АГ, n (%)	-	78(78)	
Степень 2 АГ, n (%)	-	22(22)	
Офисное САД, мм рт.ст.	122,2±9,5	148,1±12,1	0,000
Офисное ДАД, мм рт.ст.	75,8±6,2	85,6±9,7	0,000
Офисное пульсовое давление, мм рт.ст.	46,4±8,4	62,5±1,1	0,000
Частота сердечных сокращений, уд в мин	68,8±9,7	70,0±12,2	0,445
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,0	0,313
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,2±1,1	4,4±1,0	0,212
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,5	1,5±0,4	0,000
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,7	1,7±1,1	0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	5,7±0,7	0,000
Креатинин, мкмоль/л	85,7±13,0	88,5±1,5	0,176
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	77,5±11,2	76,1±15,0	0,477
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0 (0)	13 (13)	
ТИМ ОСА, мм	0,7±0,4	0,8±0,7	0,064

Количественные показатели представлены в виде M±SD
 АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Результаты

По данным СМАД у пациентов с АГ уровни САД, ДАД, пульсового АД (ПД) в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки были статистически значимо больше ($<0,0001$), чем у здоровых лиц контрольной группы (табл. 2).

По данным объемной сфигмографии у обследованных пациентов с АГ показатель CAVI как слева, так и справа, а также индекс аугментации (AI) справа оказались статистически значимо выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (табл. 3).

Количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева составило 6 человек в контрольной группе (7,0%) и 27 человек (27%) среди пациентов с АГ ($p<0,0001$).

На фоне лечения ФК АГП статистически значимо снизились CAVI как слева, так и справа (табл. 4). Другие анализируемые параметры объемной сфигмографии статистически значимо не менялись.

Количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева на фоне антигипертензивной терапии уменьшилось с 29 (32,2%) до 10 человек (11,1%; $p=0,024$).

Обсуждение

На сегодняшний день имеется обширная доказательная база [7, 14], свидетельствующая об определяющей роли бессимптомного поражения органов-мишеней в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и даже у людей с нормальным уровнем АД. Поражение органов-мишеней обладает независимой прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистой смертности, причем, риск прямо пропорционален количеству пораженных органов-мишеней [4, 15].

Повышенная жесткость артериальных сосудов в настоящее время признана новым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, рост ригидности

Table 2. Parameters of blood pressure in the examined persons according to the daily monitoring of blood pressure
Таблица 2. Параметры АД у обследованных лиц по данным СМАД

АД		Контрольная группа (n=86)	Пациенты с АГ (n=100)	p
Среднесуточное, мм рт.ст.	САД	115,8±8,2	141,1±14,3	<0,0001
	ДАД	75,3±6,0	90,3±8,6	<0,0001
	ПД	40,6±5,8	50,3±10,8	<0,0001
Среднедневное (в период бодрствования), мм рт.ст.	САД	119,6±8,9	145,4±14,4	<0,0001
	ДАД	78,5±6,6	93,9±8,7	<0,0001
	ПД	41,2±6,7	51,6±10,3	<0,0001
Средненочное (в период сна), мм рт.ст.	САД	106,2±9,9	129,5±16,9	<0,0001
	ДАД	67,1±6,6	80,6±10,5	<0,0001
	ПД	39,1±6,8	49,0±11,5	<0,0001

Данные представлены в виде M±SD
АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

Table 3. Parameters of vascular stiffness according to the volume sphygmography of the examined participants
Таблица 3. Параметры сосудистой жесткости по данным объемной сфигмографии у обследованных лиц

Параметр	Контрольная группа (n=86)	Пациенты с АГ (n=100)	p
R-CAVI	7,6±0,9	8,1±1,3	0,003
L-CAVI	7,5±0,9	7,9±1,3	0,006
R-ABI	1,01±0,09	1,02±1,10	0,108
L-ABI	1,03±0,09	1,02±0,09	0,782
R-AI, %	1,13±0,28	1,22±0,31	0,047

Данные представлены в виде M±SD
CAVI – cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), ABI – ankle-brachial index (лодыжечно-плечевой индекс), AI – augmentation index (индекс аугментации), R- – показатели справа, L- – показатели слева

Table 4. Parameters of vascular stiffness according to the volume sphygmography in the examined hypertensive patients during antihypertensive therapy (n=90)

Таблица 4. Параметры сосудистой жесткости по данным объемной сфигмографии у обследованных пациентов с АГ на фоне антигипертензивной терапии (n=90)

Параметр	Первый визит	Второй визит*	p
R-CAVI	8,1±1,3	7,5±1,4	0,02
L-CAVI	7,9±1,3	7,4±1,4	0,02
R-ABI	1,02±0,10	0,99±0,11	0,524
L-ABI	1,01±0,09	1,00±0,11	0,467
R-AI, %	1,23±0,32	1,21±0,49	0,129

Данные представлены в виде M±SD
*Через 12 нед после достижения целевого АД
CAVI – cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), ABI – ankle-brachial index (лодыжечно-плечевой индекс), AI – augmentation index (индекс аугментации), R- – показатели справа, L- – показатели слева

каротидных артерий служит независимым предиктором инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой деменции [16], жесткость аорты обладает достоверной прогностической значимостью в отношении фатального инсульта [17], а также сердечно-сосудистой и общей смертности [2, 18].

С клинической и прогностической точек зрения одним из важнейших поражений органов-мишеней служит поражение сосудов, находящее свое отражение в атеро- и атеросклерозе, и ведущее к повышению жесткости магистральных артерий, что, в свою очередь, способствует амплификации повреждающего

действия САД, снижению коронарной перфузии на фоне уменьшения уровня ДАД, и, тем самым, является одним из инициальных звеньев в каскаде событий, приводящих в конечном счете к хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность изучения упруго-эластических свойств артериального русла у пациентов с АГ, в первую очередь, для более точной индивидуализированной оценки величины сердечно-сосудистого риска. Кроме того, весьма востребованными явились бы данные о влиянии различных классов АГП на жесткость магистральных артерий, поскольку такие сведения служили бы доказательной базой для дифференциального подхода к выбору АГП и оптимизации схем антигипертензивной терапии как с позиций достижения целевых цифр АД, так и с учетом должного уровня органопroteкции и улучшения прогноза для больного.

Следует отметить, что на сегодняшний день анализ жесткости сосудистой стенки находится в фокусе многочисленных исследований, однако при этом в подавляющем большинстве из них в качестве изучаемого контингента лиц выступают больные с наличием ассоциированных клинических состояний, длительным стажем АГ, высоким уровнем АД, а также нередко относящиеся к категории старших возрастных групп, и, таким образом, с учетом перечисленных факторов имеющие довольно глубокие структурно-функциональные нарушения в органах-мишенях, в частности, и в сосудах. Напротив, данные об упруго-эластических характеристиках магистральных артерий и влиянии на них АГП у пациентов, находящихся в начале сердечно-сосудистого континуума становления «гипертонического сердца», практически отсутствуют. Основываясь на этих фактах, нами было выполнено исследование, представленное в настоящей статье, где в качестве изучаемой группы выступили больные среднего возраста с неосложненной АГ и относительно небольшой длительностью заболевания.

В качестве основного параметра, характеризующего ригидность магистральных артерий, нами был выбран сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), который, как уже упоминалось выше, в отличие от СПВ, не зависит от уровня АД и, тем самым, представляет собой более точный и объективный показатель артериальной жесткости [12]. В настоящей работе у обследованных пациентов с АГ показатель CAVI как слева, так и справа, а также индекс аугментации справа оказались статистически значимо выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, что свидетельствует о поражении сосудистого русла уже на ранних стадиях АГ, у пациентов среднего возраста (40-65 лет) и в отсутствие ассоциированных клинических состояний, что, в свою очередь, может обуславливать повышение

риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных и требует подбора оптимальных АГП с учетом их антигипертензивного и органопroteктивного эффекта.

Наши результаты находятся в соответствии с данными А. Vitarelli и соавт. [19], которые продемонстрировали нарушение упруго-эластических свойств аорты у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми лицами. Интересно отметить, что в недавних исследованиях [20, 21] обнаружена взаимосвязь начальных признаков снижения деформационных характеристик аорты не с сужением и неизменностью систолического диаметра сосуда, а с увеличением диастолического ее диаметра, причем, независимо от колебаний растягивающего ПД. В дополнение к этому установлено, что повышение ДАД, отмечаемое при снижении по мере старения деформационных способностей центральных артерий, ассоциируется с прогрессивным возраст-зависимым нарастанием эндотелиальной дисфункции, ведущей к повышению периферического сосудистого сопротивления, увеличению постнагрузки на левый желудочек и его ремоделированию [21].

На втором этапе нашей работы было обнаружено, что на фоне лечения ФК АГП произошло статистически значимое снижение CAVI как слева, так и справа. Улучшение упруго-эластических свойств артерий на фоне антигипертензивной терапии описано в ряде исследований: так, В.И. Олейников и соавт. [22] показали, что на фоне применения антагониста кальция нифедипина, помимо нормализации уровня АД, происходит улучшение значений параметров жесткости артерий. В работу было включено 46 пациентов с АГ 1-2 степени. Антигипертензивная эффективность нифедипина и его влияние на ригидность артерий анализировались отдельно в группе больных с изолированной систолической АГ и в группе с систоло-диастолической АГ. Все пациенты получали препарат в дозе 40 мг/сут, при недостижении целевых цифр АД к терапии добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Период наблюдения составлял 24 нед. Состояние артериального русла, так же как и в нашем исследовании, оценивалось с помощью сфигмометра VaSera 1000, анализировался индекс аугментации и плече-лодыжечная СПВ. На фоне антигипертензивной терапии произошло улучшение большинства показателей жесткости стенок артерий.

В другой работе проводился сравнительный анализ влияния терапии нифедипином пролонгированного действия и антагонистом рецепторов ангиотензина II валсартана [23] на плече-лодыжечную СПВ, измеренную с помощью объемной сфигмографии на аппарате VaSera 1000. В исследование вошел 41 пациент с АГ. Больные рандомизировались на две группы: участники первой получали валсартан 80 мг/сут, а пациенты вто-

рой группы – нифедипин 12 мг/сут. Период наблюдения равнялся 12 нед. По итогам работы оба препарата продемонстрировали выраженный антигипертензивный эффект, однако статистически значимое снижение плече-лодыжечной СПВ имело место только в группе валсартана. Эти данные соотносятся с полученными нами результатами. В нашем исследовании 42,2% получали ФК валсартана, хотя и с не нифедипином, а с иным дигидропиридиновым антагонистом кальция – амлодипином, и на фоне лечения, включавшего в себя, в том числе, и данную ФК, в конце периода наблюдения было отмечено улучшение упруго-эластических свойств артерий в виде статистически значимого снижения величины CAVI как слева, так и справа.

Что касается структурной основы положительного влияния изучаемых ФК на параметры жесткости артерий, то здесь следует привести возможные механизмы действия разных классов АГП. Их можно подразделить на две группы: первая – опосредованные гипотензивным эффектом препаратов, вторая – связанные со способностью того или иного класса гипотензивных средств вмешиваться в различные патофизиологические пути, приводящие в конечном счете к росту ригидности стенок сосудов.

Возможные механизмы позитивного влияния на параметры жесткости артерий блокаторов системы ренин-ангиотензин-альдостерон (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны) включают в себя угнетение окислительного стресса, воспаления, улучшение эндотелиальной функции и положительное влияние на процессы вазодилатации за счет ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и регресс ремоделирования сосудистой стенки [24]. С другой стороны, данные препараты могут снижать количество фибронектина и интегрина рецепторов во внеклеточном пространстве, а также замедлять образование коллагена [25]. В экспериментальных исследованиях [26] продемонстрировано, что на фоне циклических деформаций внеклеточного матрикса, например, пульсативных, увеличение количества фибронектина служит триггером одного из мощнейших промитогенных ответов в гладкомышечных клетках сосудов. С другой стороны, повышение содержания фибронектина может ассоциироваться с увеличением числа сайтов «сшиваний» компонентов экстрацеллюлярного пространства с коллагеновыми волокнами в матрице, которое делает материал более прочным и ведет к росту его жесткости.

Точные механизмы действия антагонистов кальция на жесткость артерий до конца не установлены. Вероятно, здесь отчасти имеет значение способность некоторых антагонистов кальция, в том числе амлоди-

пина, оказывать антиоксидантный эффект и повышать продукцию NO в эндотелии [27]. Кроме того, ряд этих препаратов, помимо исключения L-кальциевых каналов в гладкомышечных клетках, блокирует N-кальциевые каналы [28], расположенные в окончаниях симпатических нервов, там самым оказывая некоторый локальный симпатолитический эффект и нивелируя негативные влияния адренергической системы на сосуды. В дополнение к этому подавление контрактильного потенциала гладкомышечных клеток на фоне блокады поступления ионов кальция, во-первых, уменьшает жесткость артериальной стенки, благодаря снижению выраженности тонического ее компонента, а во-вторых, подавляет избыточное энергопотребление миоцитов, вследствие чего ограничивается возможность их гипертрофии в дальнейшем, что также угнетает прогрессивное увеличение ригидности стенки сосуда.

Что касается диуретиков, то их влияние на артериальную жесткость не столь хорошо изучено. Исходя из литературных сведений, можно сделать вывод о том, что диуретики, несмотря на снижение АД, в целом имеют нейтральное влияние на упруго-эластические характеристики магистральных артерий [29].

Заключение

Таким образом, объемная сфигмография представляет собой оптимальный неинвазивный, технически несложный для выполнения в условиях лечебного учреждения метод, позволяющий диагностировать начальные нарушения упруго-эластических свойств магистральных артерий. Рассчитываемый показатель CAVI является точным и независимым от давления параметром, характеризующим жесткость стенки сосуда, а имеющиеся его нормативные значения, обеспечивают объективное выявление лиц с субклиническим поражением сосудистого русла. В дополнение к этому данная методика также может быть использована при динамическом наблюдении за пациентом с АГ, в частности, для оценки вазопротективных свойств, назначения АГП, и выбора наиболее эффективного из них, посредством чего можно достигнуть выраженного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

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

Disclosures. Assistance in publishing the article provided by company Med Inn, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods of evaluation of vascular stiffness. Arterial'naya Gipertenziya. 2010;16(2):134-43. (In Russ.) [Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):134-43].
2. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001;37:1236-41.
3. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1318-27. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
4. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W., et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010;31:883-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
5. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. Circulation. 2006;113:657-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
6. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. Circulation. 2010;121:505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
8. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27:2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
9. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(41):2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
10. Topouchian J., Labat C., Gautier S., et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. J Hypertens. 2018;36(4):824-33. doi:10.1097/HJH.0000000000001631.
11. Gomez-Sanchez L., Garcia-Ortiz L., Patino-Alonso M., et al. for the MARK Group. The association between the cardio ankle vascular index and other parameters of vascular structure and function in Caucasian adults: the MARK study. J Atheroscler Thromb. 2015;22:901-11. doi:10.5551/jat.28035.
12. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) [Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(2):4-19]. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
13. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2013;31:1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
14. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Sistemnyye Gipertenzii. 2010;3:5-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010;3:5-26].
15. Volpe M., Battistoni A., Tocci G., et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. J Hypertens. 2012;30(6):1056-64. doi:10.1097/HJH.0b013e3283525715.
16. van Sloten T.T., Stehouwer C.D. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. Pulse (Basel). 2016;4(1):24-7. doi:10.1159/000445354.
17. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003;34(5):1203-6. doi:10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
18. Kullo I.J., Bielak L.F., Turner S.T., et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. Hypertension. 2006;47(2):174-9. doi:10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14.
19. Vitarelli A., Giordano M., Germano G., et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. Heart. 2010;96(18):1469-74. doi:10.1136/hrt.2010.198358.
20. AlGhatrif M., Lakatta E.G. The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging. Curr Hypertens Rep. 2015;17(2):12. doi:10.1007/s11906-014-0523-z.
21. Scuteri A., Morrell C.H., Orrù M., et al. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. Hypertension. 2014;64(6):1219-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04127.
22. Oleynikov V.E., Matrosova I.B., Grishaeva E.E. et al. Effect of prolonged therapy with nifedipine (in a controlled-release dosage form) on the properties of arteries in patients with hypertension over 60 years of age. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;(8):27-32. (In Russ.) [Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гришаева Е.Е. и др. Влияние длительной терапии нифедипином (в лекарственной форме с контролируемым высвобождением) на свойства артерий у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;(8):27-32].
23. Munakata M., Nagasaki A., Nunokawa T., et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2004;17(1 Pt 1):1050-5. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.06.028.
24. Proterogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C., et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. Curr Pharm Des. 2009;15(3):272-89. doi:10.2174/138161209787354186.
25. Safar M.E. Effect of angiotensin II blockade on central blood pressure and arterial stiffness in subjects with hypertension. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2010;3:167-73. doi:10.2147/IJNRD.S6664.
26. Wilson E., Sudhir K., Ives H.E. Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions. J Clin Invest. 1995;96(5):2364-72. doi:10.1172/JCI118293.
27. Mason R.P., Walter M.F., Trumbore M.W., et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. J Mol Cell Cardiol. 1999;31(1):275-81. doi:10.1006/jmcc.1998.0867.
28. Takami T., Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. Hypertens Res. 2003;26(8):609-14. doi:10.1291/hyres.26.609.
29. Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Scherbakova E.S., et al. Arterial stiffness as a cardiovascular events risk marker and possibilities for its downregulation by contemporary antihypertensive medications. Kazanckij Meditsinskij Zhurnal. 2014;95(4):575-81. (In Russ.) [Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Щербакова Е.С., и др. Артериальная жесткость как маркер риска сердечно-сосудистых событий и возможности ее снижения при современной антигипертензивной терапии. Казанский Медицинский Журнал. 2014;95(4):575-81].

About the Authors:

Ekaterina V. Borisova – MD, Cardiologist, Cardiology Department No1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

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

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Об авторах

Борисова Екатерина Викторовна – врач-кардиолог, кардиологическое отделение №1, ГКБ им. Е.О. Мухина

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

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Влияние предиабета на частоту отдаленных больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование

Алексей Николаевич Сумин¹, Наталья Александровна Безденежных^{1*},
Андрей Викторович Безденежных¹, Сергей Васильевич Иванов¹,
Ольга Леонидовна Барбараш^{1,2}

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

² Кемеровский государственный медицинский университет
Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель. Оценить связь предиабета с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материал и методы. Проведено наблюдение 347 пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в 2006-2009 гг. Пациенты разделены на 3 группы: 148 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа (медиана возраста 58 лет, медиана срока отдаленного наблюдения – 1,8 года), 23 пациента с предиабетом – нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или их сочетание (медиана возраста 58 лет, медиана срока отдаленного наблюдения – 1,7 года); 176 пациентов без СД и других нарушений углеводного обмена (медиана возраста 58 лет, медиана срока наблюдения – 1,7 года). Неблагоприятным прогнозом считался в случае наступления какого-либо из больших сердечно-сосудистых событий (БССС). В качестве БССС учитывались инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза использовалась логистическая регрессия.

Результаты. Пациенты трех групп были сравнимы по возрасту ($p=0,345$), медиане срока отдаленного наблюдения ($p=0,134$). При оценке отдаленного прогноза пациентов отмечена сравнимая частота больших сердечно-сосудистых событий в группах с нарушениями углеводного обмена (НУО) – 14,2% среди пациентов с диабетом и 13,0% среди пациентов с предиабетом, в то время как среди пациентов без НУО она составила 6,3% ($p=0,028$ при сравнении групп с СД и без НУО). По результату регрессионного анализа СД 2 типа стал значимым фактором, ассоциированным с развитием отдаленных БССС (отношение шансов [ОШ] 3,307; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,372-7,968; $p=0,007$). При добавлении предиабета в качестве потенциального предиктора неблагоприятного прогноза риск отдаленных БССС возрастал до 3,6 раз (ОШ 3,617; 95%ДИ 1,557-8,403; $p=0,001$).

Заключение. Предиабет вносит значимый вклад в формирование неблагоприятного прогноза пациентов с ИБС после КШ, сравнимый с сахарным диабетом. Выявление нарушений углеводного обмена у пациентов, подвергающихся КШ, имеет существенное клиническое значение.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, коронарное шунтирование, реваскуляризация миокарда, отдаленные результаты коронарного шунтирования.

Для цитирования: Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Влияние предиабета на частоту отдаленных больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):654-663. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-654-663

Impact of Pre-Diabetes on the Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting

Alexei N. Sumin¹, Natalia A. Bezdenezhnykh^{1*}, Andrey V. Bezdenezhnykh¹, Sergey V. Ivanov¹, Olga L. Barbarash^{1,2}

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

² Kemerovo State Medical University
Voroshilova ul. 22A, Kemerovo, 650056 Russia

Aim. To assess the relationship between pre-diabetes/type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) and long-term adverse prognosis in patients with coronary artery disease (CAD) who underwent coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. 347 CAD patients who underwent CABG in the period from 2006 to 2009 were enrolled into the study. All patients were divided into 3 groups: 148 patients with type 2 DM (the median age – 58 years, the median follow-up – 1.8 years), 23 patients with pre-diabetes, i.e. impaired fasting glycemia and/or impaired glucose tolerance (the median age – 58 years, the median follow-up – 1.7 years); and 176 patients without diabetes and other carbohydrate metabolism disorders (CMD) (the median age – 58 years, the median follow-up – 1.7 years). The prognosis was considered as unfavorable in case of any major adverse cardiovascular events (MACEs) defined as myocardial infarction, stroke, cardiovascular death. Logistic regression was used to identify the predictors of the unfavorable prognosis.

Results. All patients in the study groups were comparable in age ($p=0.345$) and the median of the follow-up ($p=0.134$). The comparative assessment of the long-term prognosis showed the similar rate of major adverse cardiovascular events in the groups with CMD (the diabetes group – 14.2% vs the pre-diabetes group – 13.0%), compared to 6.3% in patients without any CMD ($p=0.028$ for the groups with DM and without CMD). The regression analysis reported that type 2 DM appeared to be a significant factor associated with the development of the long-term MACEs (odds ratio [OR] 3.307, 95% confidence interval [95%CI] 1.372-7.968, $p=0.007$). The addition of pre-diabetes as a potential predictor of the unfavorable prognosis increased 3.6-fold the risk of long-term MACEs (OR 3.617; 95%CI 1.557-8.403, $p=0.001$).

Conclusion. Pre-diabetes significantly affects the prognosis of patients after CABG, similarly to type 2 DM. The diagnosis of CMD in patients undergoing CABG is of significant clinical relevance.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, pre-diabetes, direct myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, long-term outcomes of coronary artery bypass grafting, adverse prognosis.

For citation: Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Impact of Pre-Diabetes on the Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):654-663. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-654-663

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

Received / Поступила: 25.03.2018

Accepted / Принята в печать: 17.07.2018

Сахарный диабет (СД) – одно из самых частых коморбидных состояний пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), определяющее тяжесть течения заболевания, выбор стратегии ведения и прогноз пациента. Заболеваемость СД в мире растет с каждым годом, и реальные темпы роста опережают все прогнозы: в 2009 г. предполагалось, что в 2025 г. количество больных СД в мире достигнет 380 млн, однако такая численность по данным Международной диабетической федерации имеет место уже в настоящее время [1]. Высокая распространенность СД ставит перед здравоохранением целый ряд проблем. Во-первых, это необходимость лечения таких пациентов, что заметно увеличивает затраты. Во-вторых, наличие СД является риском развития целого спектра заболеваний, ухудшающих прогноз больных. Так, в 2014 г. 4,9 млн. смертей было обусловлено СД, причиной которых в 60% случаев были сердечно-сосудистые заболевания [1]. Несмотря на все успехи в лечении СД, оптимальным выглядит путь выявления нарушений углеводного обмена на ранних стадиях с целью возможного предотвращения их прогрессирования. Как следствие, введено понятие «предиабет» и показано, что такие пациенты имеют высокий риск развития СД [2]. Например, в исследовании CURES при 10-летнем наблюдении за пациентами с предиабетом в 58,9% случаев у них развился сахарный диабет 2-го типа [3].

Следует отметить, что частота выявления предиабета в Российском эпидемиологическом кросс-секционном исследовании NATION среди взрослого населения 20-79 лет составила 19,3% [4]. По оценке International Diabetes Federation в настоящее время в мире у 415 млн больных имеется СД, а у 318 млн – нарушения толерантности к глюкозе (т.е. предиабет), и ожидается увеличение этих показателей до 642 млн и 482 млн к 2040 г. [5]. При этом предиабет опасен не только как фактор, свидетельствующий о предрасположенности к развитию СД, но также имеет самостоятельное патофизиологическое значение. Так, у больных предиабетом отмечено повышение жесткости артериальной стенки [6], повышенная вязкость крови [7], более выраженное поражение коронарного и каротидных бассейнов [8], утолщение комплекса интима-медиа [7] и более частое выявление субклинической диастолической дисфункции левого желудочка [9] по сравнению с лицами с

нормогликемией, помимо таких типичных осложнений СД как нефропатия, ретинопатия и нейропатия [2]. В эпидемиологических исследованиях наличие предиабета является дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором [5, 6, 10]. Текущее определение порогового значения для диагностики сахарного диабета основано на уровне глюкозы, при котором является ретинопатия, но другие микрососудистые изменения начинают развиваться задолго до этого [10]. Если используются стандартные гликемические критерии, то на момент постановки диагноза сахарного диабета у пациента уже имеются изменения коронарных, цереброваскулярных и периферических артерий [10]. Более 60% пациентов с СД 2 имеют ССЗ – более опасное и дорогое осложнение гипергликемии, нежели ретинопатия. Поэтому, по согласованному мнению Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), сердечно-сосудистые заболевания должны иметь больший приоритет при определении порогов гипергликемии, и, возможно, в будущем это приведет к пересмотру пороговых значений.

Все это стало предпосылками для настоящего исследования, целью которого было оценить прогностическое значение предиабета при наблюдении больных ИБС после операции коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы

Проведен анализ базы данных 667 пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в период с января 2006 по ноябрь 2009 гг.: 317 пациентов с СД и 350 пациентов, не имеющих документально подтвержденных нарушений углеводного обмена (НУО), сравнимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии (рис. 1). Пациенты описанных групп были приглашены на визит в центр исследования в течение 2010 и 2011 гг. для сбора информации и обследования. Все пациенты, посетившие центр исследования, подписывали информированное согласие на обследование, обезличенную обработку и использование данных. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом учреждения. Пациенты, умершие в стационаре во время индексной госпитализации по поводу проведения КШ, не вошли в данный анализ.

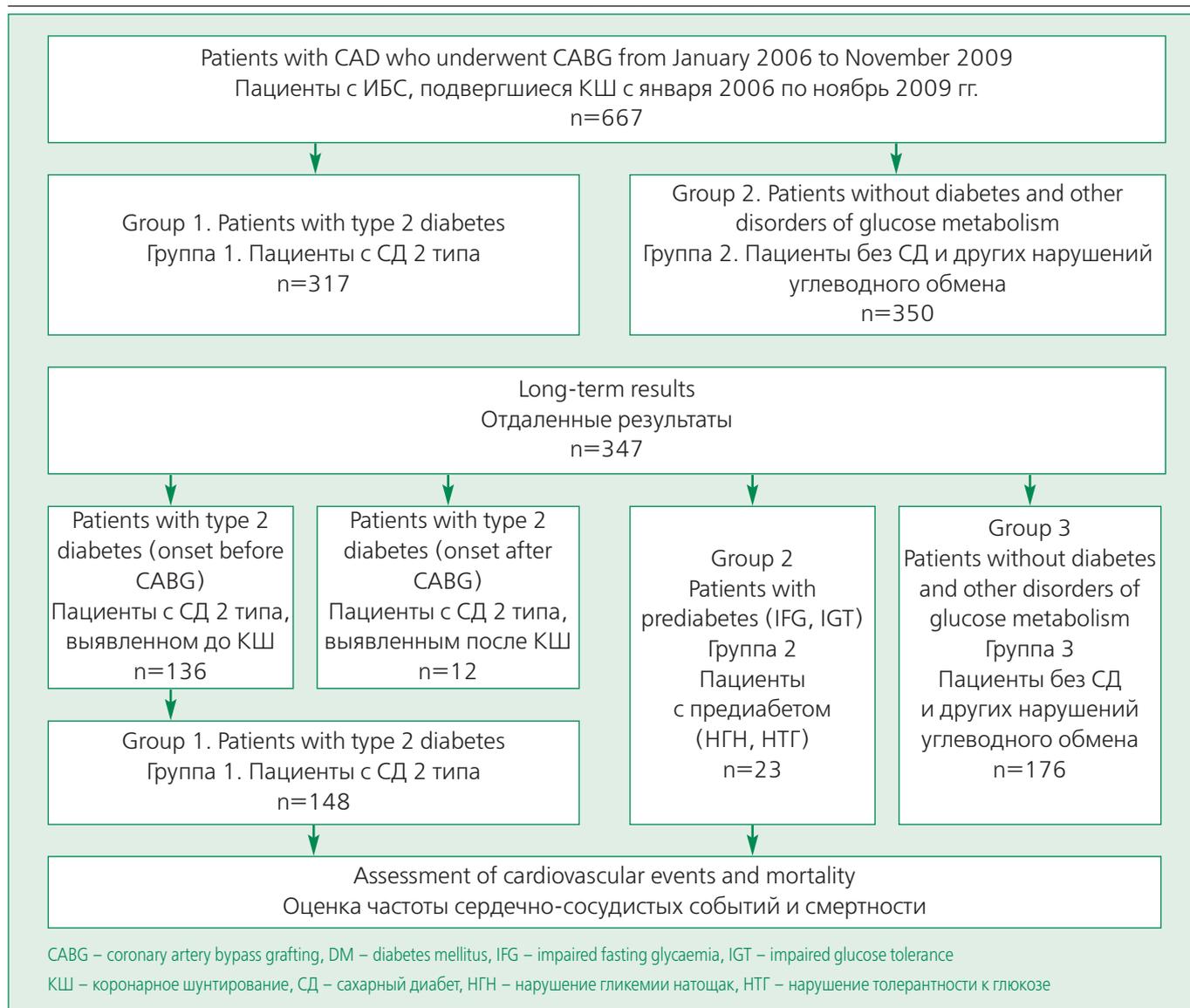


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Дизайн исследования

Если пациент не имел возможности посетить центр исследования, собиралась вся возможная информация об отдаленных исходах по телефону (контакт с самим пациентом или его родственником). В случае отсутствия телефонной связи с пациентом (как правило, устаревший телефонный номер) по всем оставшимся адресам были разосланы письма с контактными данными врача-исследователя и просьбой обратиться для обследования. В итоге информация, удовлетворительная для обработки, была получена о 347 пациентах. У 12 пациентов за период наблюдения был выявлен СД, и при анализе они объединены в одну группу с пациентами, у которых СД был выявлен до операции, окончательный объем которой составил 148 человек (медиана возраста 58 лет, медиана срока наблюдения 1,8 года).

Всем пациентам, посетившим центр исследования, в качестве скрининговой меры был определен уровень

глюкозы капиллярной крови натощак с последующей консультацией эндокринолога и дообследованием при необходимости. При отсутствии ранее установленного сахарного диабета и пограничной гипергликемии натощак (6,1 и <7,0 ммоль/л для венозной крови и ≥5,6 и <6,1 для капиллярной крови) пациентам при отсутствии противопоказаний проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). В случае, если результаты нескольких исследований тощачовой или прандиальной гликемии оказывались достаточными для установки диагноза сахарного диабета, ПГТТ не проводился. Диагноз сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и других нарушений углеводного обмена (НУО) устанавливался эндокринологом в соответствии с текущими критериями современной классификации сахарного диабета и других нарушений гликемии [11]. В описанной выборке отсутствовали пациенты с СД 1-го

типа и другими типами сахарного диабета, не относящимся к 2-му, поэтому далее в тексте статьи при упоминании термина «сахарный диабет» подразумевается «сахарный диабет 2-го типа», если не указано иное. Под предиабетом понимали нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), либо их сочетание. Дополнительно собиралась вся доступная информация, включая результаты обследований за период наблюдения из амбулаторных карт и выписных эпикризов, эти данные использовались, в том числе, и для уточнения степени нарушения углеводного обмена.

У 23 пациентов, ранее не имевших НУО, за период наблюдения были выявлен предиабет – нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе, они составили вторую группу (медиана возраста 59 лет, медиана наблюдения 1,75 года). Третью группу составили пациенты, не имеющие документально подтвержденных НУО на момент отдаленного наблюдения (176 человек, медиана возраста 59 лет, медиана наблюдения 1,7 года). Дополнительно проанализированы данные анамнеза и предоперационного обследования перед индексным КШ: эхокардиографии, коронарной ангиографии, ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов. Гемодинамически значимыми считали стенозы магистральных коронарных артерий 70% и более, для ствола ЛКА – 50% и более.

В качестве отдаленных сердечно-сосудистых событий учитывались инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация миокарда, оперативные вмешательства на некоронарных артериях, ампутации в связи с периферическим атеросклерозом.

В качестве отдаленных больших сердечно-сосудистых событий учитывались сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75-го процентилей). Для сравнения трех групп по количественным признакам применялся критерий Краскелла-Уоллеса, по качественным – χ^2 (хи-квадрат). Для попарного сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Таким образом, с учетом количества степеней свободы

критический уровень значимости p при сравнении трех групп принимался равным 0,017. Для выявления предикторов неблагоприятных исходов использовался логистический регрессионный анализ. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости (p) при проведении регрессионного анализа был принят равным 0,05.

Результаты

Пациенты всех трех групп не различались по полу и возрасту, хотя была тенденция к меньшей доле мужчин среди больных диабетом и предиабетом по сравнению с лицами с нормогликемией (табл. 1). Медиана индекса массы тела была наибольшей в группе диабета по сравнению с другими двумя группами ($p < 0,001$). Имела место большая частота артериальной гипертензии среди пациентов с СД без статистической значимости с учетом поправки Бонферрони ($p = 0,032$ при сравнении групп 1-3). Распространенность курения среди пациентов с диабетом в сравнении с группой без нарушений углеводного обмена была значимо меньшей ($p = 0,014$ для групп 1-3). Пациенты не различались по частоте кардиоваскулярных событий и вмешательств на сосудах в анамнезе, хотя имела место тенденция к наименьшей частоте чрескожного коронарного вмешательства среди больных сахарным диабетом в сравнении с обеими группами, не достигшая значимости с учетом поправки для множественных сравнений ($p = 0,028$ для групп 1-2; $p = 0,020$ для групп 1-3; табл. 1).

Группы были сопоставимы по частоте использования искусственного кровообращения, данным предоперационной оценки риска по шкале Euro SCORE II, и частоте проведения сочетанных операций. При этом у пациентов с диабетом и предиабетом была значимо большая медиана длительности ИК в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена ($p = 0,016$ для групп 1-3; $p = 0,015$ для групп 2-3). Схожая тенденция имела место для времени пережатия аорты, но она не достигла статистической значимости при учете поправки Бонферрони (табл. 2).

Предоперационная медикаментозная терапия не различалась, кроме применения ингибиторов АПФ, которые чаще назначались пациентам с СД в сравнении с группой без НУО (табл. 3).

У пациентов с СД 2 была большей медиана толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий ($p_{1-3} = 0,008$) и чаще выявлялись стенозы артерий нижних конечностей ($p_{1-3} = 0,004$) в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена (табл. 4).

Table 1. Anamnestic and clinical characteristics of patients

Таблица 1. Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (СД 2; n=148)	Группа 2 (Преиабет; n=23)	Группа 3 (Без НУО; n=176)	p
Мужчины, n (%)	104 (70,3)	16 (69,6)	142 (80,7)	0,097
Возраст, лет	58,0 [53,0;64,0]	59,0 [56,0; 64,0]	59,0 [54,0;67,0]	0,285
Длительность наблюдения, лет	1,8 [1,1-2,4]	1,75 [1,1-2,4]	1,7 [1,0-2,1]	0,132
Визит, n (%)	112 (75,7)	19 (82,6)	147 (84,7)	0,079
Телефонный контакт, n (%)	36 (24,3)	4 (17,3)	29 (15,3)	0,079
ИМТ, кг/м ²	29,7 [26,6;33,7]	27,8 [27,0 30,7]	27,6 [25,0;30,4]	<0,001 _{1-3, 1-2}
Артериальная гипертензия, n (%)	144 (97,3)	22 (95,6)	159 (90,3)	0,035 ₁₋₃
Курение, n (%)	61 (41,2)	9 (39,1)	98 (55,7)	0,014 ₁₋₃
III-IV ФК стенокардии, n (%)	62 (41,8)	9 (39,1)	71 (40,3)	0,777
III ФК ХСН по NYHA, n (%)	37 (25,0)	6 (26,0)	43 (24,4)	0,906
Сердечно-сосудистый анамнез на момент проведения КШ				
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	98 (66,2)	14 (60,9)	102 (57,9)	0,719
Инсульт в анамнезе, n (%)	11 (7,4)	2 (8,7)	16 (9,1)	0,472
ЧКВ в анамнезе, n (%)	11 (7,4)	5 (21,7)	27 (15,3)	0,028 ₁₋₂ 0,020 ₁₋₃
Вмешательство на каротидных артериях, n (%)	4 (2,7)	1 (4,3)	5 (2,8)	0,907
Вмешательство на артериях нижних конечностей, n (%)	3 (2,0)	1 (4,3)	2 (1,1)	0,505
Данные указаны в виде Me [LQ;UQ], если не указано иное				
p _{1-2, 2-3, 1-3} – p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3				
ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство				

Table 2. Characteristics of coronary bypass surgery and preoperative risk

Таблица 2. Характеристика коронарного шунтирования и предоперационная оценка риска

Показатель	Группа 1 (СД 2; n=148)	Группа 2 (Преиабет; n=23)	Группа 3 (Без НУО; n=176)	p
Операция в условиях ИК, n (%)	112 (75,7)	17 73,9	141 (80,1)	0,336
Изолированное КШ, n (%)	139 (93,9)	22 (95,6)	158 (89,8)	0,161
Сочетанные операции, n (%)	9 (6,1)	1 (4,3)	18 (10,2)	0,161
Длительность ИК, мин	96,0 [80,0;109,0]	90,0 [75,0;105,0]	85,0 [72,0;104,0]	0,016 ₁₋₃ 0,015 ₂₋₃
Длительность пережатия аорты, мин	61,5 [53,0;72,5]	61,0 [47,0; 68,0]	57,0 [47,0;68,0]	0,032 ₁₋₃ 0,043 ₂₋₃
Euro SCORE II, %	2,0 [1,3; 2,8]	2,3 [1,2; 3,5]	1,6 [1,0; 2,8]	0,112
Данные указаны в виде Me [LQ;UQ], если не указано иное				
p _{1-2, 2-3, 1-3} – p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3				
КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение				

Кроме того, у пациентов с СД чаще отмечалось поражение трех магистральных артерий по КАГ ($p_{1-3} < 0,001$) и реже – одного сосуда ($p_{1-3} = 0,010$), в сравнении с группой без НУО, для пациентов с преиабетом по данным параметрам КАГ имелась схожая тенденция, не достигшая статистической значимости (табл. 4).

Пациенты не различались по показателям липидного профиля, хотя обращает на себя внимание тенденция к худшим показателям у пациентов с СД и преиабетом

в сравнении с пациентами без НУО, не имевшая статистической значимости (табл. 4). Не было межгрупповых различий по уровню креатинина и СКФ СКD-EPI. Пациенты с СД 2 и преиабетом имели закономерно более высокие показатели глюкозы в сравнении с пациентами без НУО ($p < 0,001$ для групп 1-3, 2-3).

При оценке отдаленного прогноза нельзя не отметить сходную частоту больших сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт или смерть от сердечно-сосудистых причин) – 14,2% в группе диабета и

Table 3. Preoperative pharmacotherapy

Таблица 3. Предоперационная медикаментозная терапия

Показатель	Группа 1 (СД 2; n=148)	Группа 2 (Преиабет; n=23)	Группа 3 (Без НУО; n=176)	p
Ацетиосалициловая кислота, n (%)	126 (85,1)	18 (78,3)	131 (74,4)	0,060
β-адреноблокаторы, n (%)	139 (93,9)	20 (87,0)	153 (86,9)	0,103
Ингибиторы АПФ, n (%)	129 (87,2)	21 (88)	132 (75,0)	0,016 ₁₋₃
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	4 (2,7)	2 (8,6)	5 (2,8)	0,221
Статины, n (%)	89 (60,1)	14 (60,8)	114 (65,1)	0,132
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	72 (48,6)	11 (47,8)	82 (46,6)	0,842
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	31 (20,9)	5 (21,7)	34 (19,3)	0,546
Тиазидоподобные диуретики, n (%)	66 (44,5)	9 (39,1)	45 (25,6)	0,045

p_{1-2, 2-3, 1-3} – p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3

Table 4. Data of preoperative instrumental and laboratory tests

Таблица 4. Данные предоперационных инструментальных и лабораторных обследований

Показатель	Группа 1 (СД 2; n=148)	Группа 2 (Преиабет; n=23)	Группа 3 (Без НУО; n=176)	p
Данные инструментальных обследований				
Фракция выброса ЛЖ, %	59,0 [50,0;63,0]	59,0 [49,0;63,0]	60,0 [49,0;64,0]	0,622
Средняя толщина КИМ каротидных артерий, мм	1,2 [1,2;1,3]	1,1 [1,1;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	0,008 ₁₋₃
Стенозы каротидных артерий ≥30%, n (%)	47 (31,7)	6 (26,1)	46 (26,1)	0,265
Стенозы артерий нижних конечностей, n (%)	48 (32,4)	3 (13,0)	33 (18,7)	0,004 ₁₋₃
Результаты коронарной ангиографии				
1 сосуд*, n (%)	23 (15,5)	6 (26,1)	48 (27,3)	0,010 ₁₋₃
2 сосуда, n (%)	56 (37,8)	8 (34,8)	80 (45,4)	0,166
3 сосуда, n (%)	68 (45,9)	9 (39,0)	46 (26,1)	<0,001 ₁₋₃
Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%, n (%)	40 (27,0)	3 (13,0)	39 (22,2)	0,309
Лабораторные показатели				
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,8]	5,9 [5,2; 6,9]	5,3 [4,7; 6,5]	0,241
Триглицериды, ммоль/л	2,4 [1,4; 2,8]	2,3 [1,6; 2,5]	1,9 [1,5; 2,6]	0,588
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	0,135
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,7]	3,0 [2,2; 3,8]	2,8 [2,1; 3,8]	0,179
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,0;9,9]	6,0 [5,5; 6,1]	5,3 [5,0;5,7]	<0,001 _{1-3, 2-3}
Креатинин (мкмоль/л)	89,0 [83,0;107,0]	88,0 [83,0;97,0]	94,0 [86,0;105,0]	0,259
СКФ СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	71,4 [60,3;85,4]	71,6 [63,4;80,7]	71,8 [61,9;82,0]	0,858

Данные указаны в виде Me [LQ;UQ], если не указано иное
p_{1-2, 2-3, 1-3} – p при попарном сравнении групп 1-2, 2-3, 1-3
*количество пораженных магистральных коронарных артерий
ЛЖ – левый желудочек, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

13,0% – в группе преиабета, в то время как среди пациентов без нарушений углеводного обмена она составила 6,3% (p=0,028 при сравнении групп с СД и без НУО; рис. 2). При детальном анализе больших сердечно-сосудистых событий имела место тенденция к большей частоте как инфаркта миокарда, так и инсульта среди пациентов с преиабетом, сходной с таковой у пациентов с диабетом (рис. 2).

По результатам многофакторного анализа СД 2 был значимым предиктором БССС (отношение шансов

[ОШ] 3,307; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,372-7,968; p=0,007], независимо от пола, возраста, фракции выброса и почечной функции (табл. 5). При добавлении преиабета в качестве потенциального предиктора неблагоприятного прогноза риск отдаленных БССС возрастал до 3,6 раз (ОШ 3,617; 95% ДИ 1,557-8,403; p=0,001), независимо от пола, возраста, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и почечной функции. Кроме того, предикторами БССС стал женский пол, увеличение длительности ИК и сни-

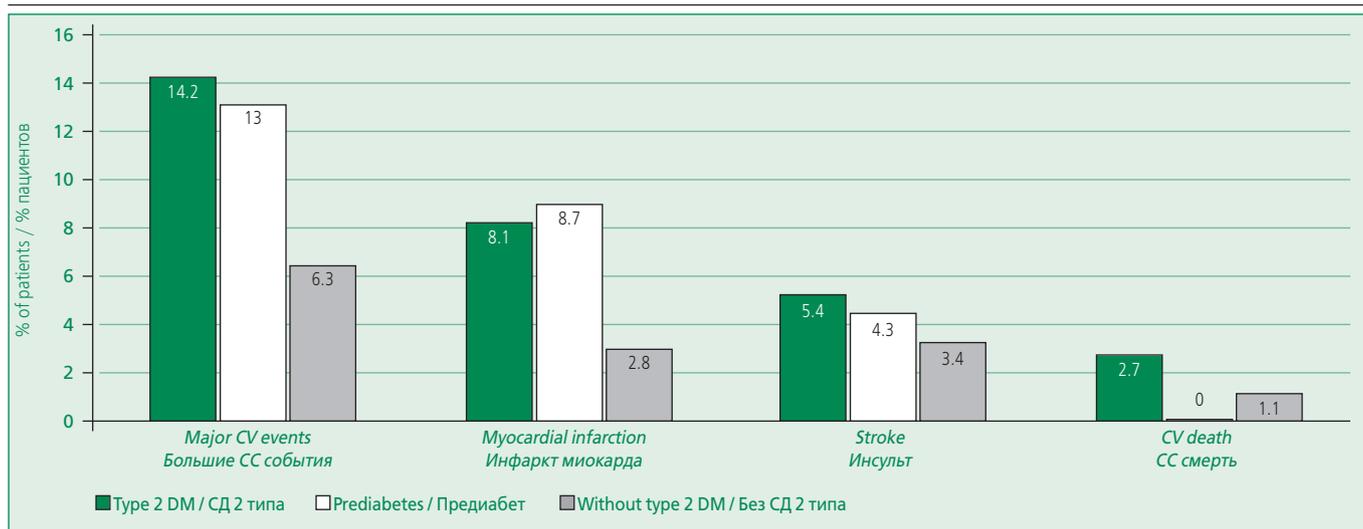


Figure 2. Adverse outcomes in long-term follow-up after coronary bypass surgery
 Рисунок 2. Неблагоприятные исходы при отдаленном наблюдении после КШ

жение ФВ ЛЖ в разных моделях (табл. 5). При наличии периферического атеросклероза риск отдаленных БССС увеличивался в 5,5 раз ($p=0,007$), независимо от пола, возраста, ФВ ЛЖ, СКФ, приема статинов (табл. 5). Уровень глюкозы натощак при поступлении в стационар также был независимым предиктором отдаленных БССС после КШ в одной из моделей ($p=0,036$).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что при наблюдении больных после КШ большие сердечно-сосудистые события развивались с одинаковой частотой среди пациентов с преиабетом и с СД (13,0% и 14,2%, соответственно), в то время как среди пациентов без НУО она составила 6,3% ($p=0,028$ при сравнении групп с СД и без НУО).

Для здорового человека характерна высокая стабильность уровня глюкозы крови и его хорошая регуляция [10]. Преиабет характеризуется пусть и не настолько выраженной хронической гипергликемией, как сахарный диабет, но и этого нарушения достаточно для увеличения риска сердечно-сосудистых событий [10, 12]. По результатам крупного мета-анализа 102 исследований, проведенного еще в 2010 г., установлено, что при проспективном наблюдении риск развития ИБС при уровне глюкозы натощак в пределах 5,60-6,09 ммоль/л составил 1,11 (95%ДИ 1,04-1,18), а при уровне 6,10-6,99 ммоль/л – 1,17 (95% 1,08-1,26) по сравнению с лицами с уровнем глюкозы в пределах 3,90-5,59 ммоль/л [12]. Позднее был проведен прицельный анализ 53 проспективных когортных исследований с включением 1611339 обследованных и медианой наблюдения 9,5 лет [13]. В нем было показано, что преиабет был ассоциирован со

значимым повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в целом (ОШ 1,13-1,30), ИБС (ОШ 1,10-1,20), инсульта (ОШ 1,06-1,20) и общей смертности (ОШ 1,13-1,32) в сравнении с лицами с нормогликемией. При этом риск отличался при различных дефинициях преиабета, но всегда оставался повышенным [13].

У пациентов с уже установленной ИБС прогностическое значение преиабета оценивали в более короткие сроки и в существенно меньших выборках, поэтому полученные результаты несколько противоречивы [14-16]. Так, в исследовании EARLY ACS пациенты с ОКС без подъема сегмента ST и преиабетом по частоте развития смерти и инфаркта миокарда в течение 30 дней и смертности в течение года не отличались от пациентов с нормогликемией [14]. Также при наблюдении в течение года больных после проведения ЧКВ в рамках ОКС с подъемом ST группы с преиабетом ($5,7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$) и с отсутствием СД ($\text{HbA1c} < 5,7\%$) не отличались между собой по частоте больших кардиоваскулярных осложнений (6,7 против 6,0%; $p=0,616$) [15]. Напротив, в исследовании BIO-RESORT при наблюдении в течение года после планового ЧКВ было показано, что композитная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда или реваскуляризация) развилась у 11,1% у больных с преиабетом, у 10,5% больных СД и у 5,7% у пациентов с нормогликемией ($p < 0,001$) [16]. Соответственно, наличие преиабета было ассоциировано с двукратным повышением риска развития осложнений по сравнению с нормогликемией (ОШ 2,0; 95%ДИ 1,4-3,0) [16].

Работ, изучающих связь преиабета с прогнозом пациентов с ИБС после открытой реваскуляризации миокарда, еще меньше. В российском исследовании было показано, что у больных стабильной стенокар-

Table 5. Predictors of major cardiovascular events with long-term follow-up after coronary bypass

Таблица 5. Предикторы больших сердечно-сосудистых событий при отдаленном наблюдении после коронарного шунтирования

Вероятные предикторы	ОШ (95%ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Сахарный диабет 2-го типа	3,488 (1,533-7,936)	0,001
Сахарный диабет 2-го типа+преиабет	3,711 (1,426-7,878)	0,005
Женский пол	3,183 (1,420-7,135)	0,005
Периферический атеросклероз	3,033 (1,355-6,788)	0,007
Глюкоза натощак до операции (при увеличении на 1 ммоль/л)	1,154 (1,007-1,322)	0,050
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,038 (1,000-1,078)	0,048
Приём статинов перед операцией	0,436 (0,189-0,967)	0,043
СКФ СКД EPI (при увеличении на каждые 5 мл/мин/1,73м ²)	1,132 (1,002-1,263)	0,046
Длительность ИК (при увеличении на каждые 5 мин)	1,179 (1,074-1,295)	<0,001
Стенозы каротидных артерий	1,244 (0,534-2,898)	0,610
Мультифокальный атеросклероз	1,430 (0,650-3,142)	0,371
Многофакторный анализ		
<i>Модель 1, независимо от возраста, СКФ; p для модели =0,001</i>		
Сахарный диабет 2-го типа	3,307 (1,372-7,968)	0,007
Женский пол	2,752 (1,074-7,049)	0,034
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,043 (1,001-1,087)	0,041
<i>Модель 2, независимо от возраста, СКФ; p для модели <0,001</i>		
Сахарный диабет 2-го типа+преиабет	3,617 (1,557-8,503)	0,001
Женский пол	2,518 (1,002-6,328)	0,048
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,053 (1,012-1,098)	0,011
<i>Модель 3, независимо от пола, возраста, ФВ, СКФ, приема статинов; p для модели <0,001</i>		
Периферический атеросклероз	5,539 (1,564-19,620)	0,007
Длительность ИК (при увеличении на каждые 5 мин)	1,145 (1,024-1,280)	0,016
<i>Модель 4, независимо от возраста, СКФ; p для модели =0,009</i>		
Женский пол	2,780 (1,086-7,112)	0,032
Фракция выброса ЛЖ (при снижении на 1%)	1,045 (1,003-1,089)	0,036
Глюкоза натощак до операции (при увеличении на 1 ммоль/л)	1,144 (1,038-1,324)	0,037
ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СССП – смерть от сердечно-сосудистых причин, ИК – искусственное кровообращение, ЛЖ – левый желудочек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОШ – отношение шансов, 95%ДИ – 95% доверительный интервал 95% доверительный интервал возникновения события, ДИ – доверительный интервал		

дией с преиабетом выявлено умеренное транзитное снижение скорости клубочковой фильтрации после КШ в сравнении с исходным уровнем с 89,4 (78-105) до 77,8 (59-96) мл/мин/1,73 м² (p<0,01). При этом среди больных преиабетом доля лиц с развившейся в связи с КШ почечной дисфункцией составила 21,7% [17]. В работе Kocogullari C.U. с соавт. острое повреждение почек после операции КШ развилось у 3,6% больных с нормогликемией и у 16,7% больных с преиабетом. Соответственно, повышенный уровень гликированного гемоглобина был ассоциирован с развитием острого повреждения почек

в послеоперационном периоде (p=0,0001) [18]. В настоящей работе частота больших сердечно-сосудистых событий при наблюдении больных после КШ оказалась сопоставимой в группах СД и преиабета, и заметно выше, чем у больных с нормогликемией. Для больных СД эти различия были статистически значимы, для больных с преиабетом такой значимости не удалось показать (по-видимому, из-за малого числа пациентов в группе преиабета). Для подтверждения отмеченной тенденции неблагоприятного влияния преиабета на развитие больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после КШ

требуется проведение исследования с включением большего числа наблюдений.

При анализе полученных данных возникает несколько важных практических вопросов. Во-первых, в настоящее время в мире нет единства в определении границ между нормогликемией и преиабетом. Критерии установки диагноза сахарного диабета одинаковы для ведущих медицинских сообществ: глюкоза венозной плазмы, равная или более 7,0 ммоль/л натощак и 11,1 ммоль/л после нагрузки или еды, гликированный гемоглобин (HbA1c) 6,5% и более [10, 19]. Для преиабета же имеются некоторые расхождения: критерии Американской диабетической ассоциации более строги – порогом для диагностики преиабета является уже гликемия 5,6 ммоль/л и HbA1c – 5,7%, в то время как критерии ВОЗ лояльнее: значение тощаковой глюкозы – 6,1 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 6,0% [10, 19, 20]. Кроме того, различные тесты для выявления преиабета могут иметь разное клиническое значение. Так, по данным Warren B. и соавт. (2017) оценка гликированного гемоглобина при установке диагноза «преиабет» является более специфичным тестом, в то же время определение преиабета по критериям ADA для уровня глюкозы натощак является наиболее чувствительным [21]. Следует отметить, что в России, как и в европейских странах, для определения преиабета официально используются критерии ВОЗ [10, 20].

Во-вторых, целесообразно определиться с оптимальной тактикой клиницистов при обнаружении преиабета у больного ИБС. В настоящее время в эпидемиологических исследованиях признано, что используемые стратегии не способны предотвратить развитие СД, они могут только его замедлить [22, 23]. Тем не менее, профилактические программы при длительном наблюдении способствуют существенному снижению кардиоваскулярной (на 41%) и общей (на 29%) смертности [23]. В этом плане наиболее эффективны сочетание здорового питания и повышения физической активности – по оценкам задержка развития СД в этом случае может составить 11 лет, при терапии метформином без модификации образа жизни этот

срок меньше – всего 3 года [24]. Хотя нельзя исключить, что новые разрабатываемые препараты могут изменить данную ситуацию: например эмпаглифлозин – сахароснижающий препарат с выраженным протективным эффектом, применение которого в перспективе будет изучаться при преиабете [25]. В настоящее время врачам, занимающихся подготовкой пациента к коронарной реваскуляризации, целесообразно следовать рекомендациям ESC и EASD [10], в которых подчеркивается необходимость скрининга на нарушения углеводного обмена у всех больных ИБС. Выявление и своевременные меры коррекции важны как для снижения операционного риска, так и для отдаленного прогноза пациента с ИБС, перенесшего реваскуляризацию миокарда.

Заклучение

При оценке отдаленного прогноза после КШ отмечена сравнимая частота больших сердечно-сосудистых событий в группах с нарушениями углеводного обмена (НУО) – 14,2% среди пациентов с диабетом и 13,0% – среди пациентов с преиабетом, в то время как среди пациентов без НУО она составила 6,3% ($p=0,028$ при сравнении групп с СД и без НУО). По результату регрессионного анализа СД явился значимым фактором, ассоциированным с развитием отдаленных БССС (ОШ 3,307; $p=0,007$). При добавлении преиабета в качестве потенциального предиктора неблагоприятного прогноза риск отдаленных БССС возрастал до 3,6 раз (ОШ 3,617; $p=0,001$). Преиабет вносит значимый вклад в формирование неблагоприятного прогноза пациентов после КШ, сравнимый с сахарным диабетом. Выявление нарушений углеводного обмена у пациентов, подвергающихся КШ, имеет существенное клиническое значение.

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. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137-49.
2. Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379(9833):2279-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
3. Anjana R.M., Shanthi Rani C.S., Deepa M., et al. Incidence of diabetes and prediabetes and predictors of progression among Asian Indians: 10-year follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Diabetes Care.* 2015;38:1441-8.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104-12 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный Диабет.* 2016;19(2):104-12]. doi:10.14341/DM2004116-17.
5. International Diabetes Federation. IDf Diabetes Atlas, 7th edition [Internet], 2015. Available from www.diabetesatlas.org. Accessed 16 January 2016
6. Bezdenezhnykh N.A., Sumin A.N., Fedorova N.V., et al. Cardio-ankle vascular index and its relation to type 2 diabetes and prediabetes according to research ESSE in the Kemerovo region of the Russian Federation. *Arterial Hypertension.* 2016;22(6):571-83. (In Russ.) [Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В., и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс и его связь с сахарным диабетом 2 типа и преиабетом по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области. *Артериальная Гипертензия.* 2016;22(6):571-83]. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-571-583.
7. Marini M.A., Fiorentino T.V., Andreozzi F., et al. Hemorheological alterations in adults with prediabetes identified by hemoglobin A1c levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(7):601-8. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.001.
8. Scicali R., Giral P., Gallo A., Di Pino A., et al. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non-diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2016 Dec;255:102-108. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003.

9. Di Pino A., Mangiafico S., Urbano F., et al. HbA1c Identifies Subjects With Prediabetes and Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3756-64. doi:10.1210/jc.2017-00954.
10. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-87.
11. Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes. 5 edition. *Diabetes Mellitus.* 2011;14(3s):2-72. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5 выпуск. Сахарный Диабет. 2011;14(3s):2-72].
12. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
13. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Nov 23;355:i5953. doi:10.1136/bmj.i5953.
14. Giraldez R.R., Clare R.M., Lopes R.D., et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2013;165(6):918-925.e2. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.005.
15. Shin D., Ahn J., Cha K.S., et al.; Korea Working Group on Myocardial Infarction Investigators. Impact of initial glycosylated hemoglobin level on cardiovascular outcomes in prediabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2016;27(1):40-6. doi:10.1097/MCA.0000000000000305
16. Kok M.M., von Birgelen C., Sattar N., et al. Prediabetes and its Impact on Clinical Outcome After Coronary Intervention in a Broad Patient Population. *EuroIntervention.* 2018 Jan 9. pii: EIJ-D-17-01067. doi:10.4244/EIJ-D-17-01067. [Epub ahead of print]
17. Kremneva L.V., Suplotov S.N., Arutyunyan L.A. Renal function after coronary artery bypass grafting in patients with pre-diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;2(130):25-9. (In Russ.) [Кремнева Л.В., Суплютов С.Н., Арутюнян Л.А. Функция почек после коронарного шунтирования у больных с преиабетом. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;2(130):25-9].
18. Kocogullari C.U., Kunt A.T., Aksoy R., et al. Hemoglobin A1c Levels Predicts Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Surgery in Non-Diabetic Patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(2):83-9. doi:10.21470/1678-9741-2016-0010
19. Standards of Medical Care in Diabetes 2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl. 1):S1-S2. doi:10.2337/dc17-S001.
20. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., eds. Standards of specialized diabetes care. 7th edition. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1S):1-112. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 7-й выпуск. Сахарный Диабет. 2017;20(1S):1-112.]. doi:10.14341/DM20171S8.
21. Warren B., Pankov J.S., Matsushita K., et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(1):34-42. doi:10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
22. Li R., Qu S., Zhang P., et al. Economic evaluation of combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;163:452-460. doi:10.7326/M15-0469.
23. Li G., Zhang P., Wang J., et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:474-80. doi:10.1016/S2213-8587(14)70057-9.
24. Cefalu W.T. "Prediabetes": Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care.* 2016;39(8):1472-7. doi:10.2337/dc16-1143.
25. Shestakova M.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M., et al. The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(2):186-90. (In Russ.) [Шестакова М.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М., и др. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):186-90]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-186-190
26. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Svarovskaya A.V., et al. Efficacy of endovascular coronary revascularization in patients with chd with reduced left ventricular. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(1):79-91. (In Russ.) [Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., и др. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний.* 2017;(1):79-91.]. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-79-91. (In Russ)

About the Authors:

Alexei N. Sumin – MD, PhD, Head of Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Natalia A. Bezdenezhnykh – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Andrey V. Bezdenezhnykh – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Reconstructive Surgery of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Sergey V. Ivanov – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Reconstructive Surgery of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Olga L. Barbarash – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University

Сведения об авторах:

Сумин Алексей Николаевич – д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ

Безденежных Наталья Александровна – к.м.н., н.с., лаборатория патологии кровообращения, НИИ КПССЗ
Безденежных Андрей Викторович – к.м.н., с.н.с., лаборатория реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ

Иванов Сергей Васильевич – д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, НИИ КПССЗ

Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет

Перспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности

Николай Юрьевич Миронов*, Владислав Владимирович Влодзяновский, Юлия Александровна Юричева, Сергей Федорович Соколов, Сергей Павлович Голицын, Леонид Валентинович Розенштраух, Евгений Иванович Чазов

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

Цель. Сравнить эффективность и безопасность медикаментозной кардиоверсии новым антиаритмическим препаратом Рефралон с электрической кардиоверсией у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП)

Материал и методы. 60 больных с персистирующей формой ФП были рандомизированы в группы электрической (ЭКВ; n=30) и медикаментозной кардиоверсии (МКВ; n=30). Статистически значимые различия по основным клиническим характеристикам между группами отсутствовали. После предварительного обследования, исключившего противопоказания, в условиях блока интенсивной терапии проводилась попытка восстановления синусового ритма (СР). В группе ЭКВ применяли бифазные синхронизированные разряды 150 Дж и 170 Дж. В группе МКВ производилось внутривенное введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг, в случае сохранения ФП введение повторяли через 15 мин (максимальная доза составляла 30 мкг/кг). Наблюдение за больными продолжали в течение 24 ч.

Результаты. Восстановление СР (первичный критерий эффективности) отмечено у 27 из 30 больных (90%) в группе ЭКВ и у 28 из 30 больных (93,3%) в группе МКВ; 95% доверительный интервал (ДИ) составил [-0,1 – 0,16]. В группе ЭКВ после восстановления СР у одного больного отмечен рецидив ФП. В группе МКВ рецидивы ФП не отмечались. Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч СР сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%); в группе МКВ – у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности (сохранение СР через 24 ч) составил [-0,07 – 0,19].

Заключение. МКВ с использованием Рефралона в дозах от 10 до 30 мкг/кг по первичным и вторичным критериям эффективности не уступает ЭКВ, которая на протяжении длительного времени считалась «методом выбора» в восстановлении СР у больных персистирующей ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, медикаментозная кардиоверсия, эффективность, безопасность, Рефралон.

Для цитирования: Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Перспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):664-669. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669

Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation.

Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness

Nikolay Yu. Mironov*, Vladislav V. Vlodzyanovskiy, Yulia A. Yuricheva, Sergey F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn, Leonid V. Rosenstraukh, Eugeny I. Chazov
National Medical Research Center of Cardiology
Tretya Cherepkovskaya ul. 15a. Moscow. 121552, Russia

Aim. We aimed to compare effectiveness of new class III antiarrhythmic drug Refralon with direct current cardioversion (DCC) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. 60 patients with persistent AF were randomized to groups of DCC (n=30) and pharmacologic conversion (PCV; n=30). There were no differences in age, sex, AF duration, concomitant cardiovascular diseases, CHA₂DS₂-VASc score and echocardiographic parameters between the groups compared. Initial assessment excluded contraindications to restore sinus rhythm (SR). In DCC group two attempts using biphasic synchronized shocks of 150 J and 170 J were performed. In PCV group patients received up to three subsequent intravenous injections of Refralon 10 µg/kg (maximal dose 30 µg/kg).

Results. SR was restored in 27 of 30 patients (90%) in DCC group and in 28 of 30 patients (93.3%) in PCV group. 95% confidence interval (CI) for primary effectiveness criterion was [-0.1 – 0.16]. AF recurred in 1 patient after successful DCC. There were no AF recurrences in PCV group. 26 of 30 patients (86.7%) in DCC group and 28 of 30 patients (93.3%) in PCV group remained in SR 24 hours after cardioversion. 95%CI for secondary effectiveness criterion was [-0.07 – 0.19].

Conclusion. Effectiveness of Refralon is noninferior to DCC in patients with persistent AF.

Keywords: atrial fibrillation, direct current cardioversion, pharmacological cardioversion, effectiveness, safety, Refralon.

For citation: Mironov N.Y., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):664-669. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669

Received / Поступила: 16.08.2018
Accepted / Принята в печать: 26.09.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
nikmir.7ko@gmail.com

В настоящее время существуют 2 способа восстановления синусового ритма (СР) у больных фибрилляцией предсердий (ФП) – электрическая (ЭКВ) и медикаментозная кардиоверсия (МКВ) [1]. Оба метода имеют свои преимущества и свои недостатки. Достоинствами ЭКВ являются высокая эффективность и «мгновенное» восстановление СР. К недостаткам можно отнести необходимость подготовки больного (процедуру выполняют натощак), оказание анестезиологического пособия, риск повреждающего действия электрического разряда (т.е., электрической травмы сердца) и зависимость эффективности от конституциональных особенностей пациента. МКВ этих недостатков лишена, однако процедура занимает больше времени и сопровождается риском побочных эффектов применяемого антиаритмического препарата (ААП). Кроме того, необходимо отметить, что большинство ААП позволяют восстановить СР лишь у больных с недавно возникшей ФП. При сохранении аритмии больше 48 ч эффективность их существенно снижается, а при персистирующей форме ФП практически отсутствует [2-3].

В большинстве публикаций эффективностью ЭКВ называют сам факт восстановления СР электрическим разрядом. Вместе с тем, от 5% до 25% случаев успешного восстановления СР сопровождаются ранним рецидивом ФП. В случае МКВ риск рецидива потенциально меньше, поскольку использованный ААП обладает не только курирующим, но и предупреждающим аритмию действием [1-2].

Работы, проведенные в Центре химии лекарственных средств под руководством академика Р.Г. Глушкова, привели к синтезу нового химического соединения 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамида гидрохлорида, обладающего свойствами ААП III класса [4]. Новое соединение проходило доклинические исследования под названием РГ-2; эти работы были выполнены под руководством академика Л.В. Розенштрауха [5]. В клинических испытаниях оно значилось под названиями фениридин и ниферидил, и прошло в 2014 г. государственную регистрацию как новый ААП под торговым названием Рефралон. В ходе клинических исследований была проведена оценка эффективности и безопасности препарата при персистирующей ФП. При использовании в дозах от 10 до 30 мг/кг отмечено восстановление СР у 88% больных, а риск желудочкового аритмогенного действия – индукции коротких пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) – составил 1% [6]. Таким образом, эффективность Рефралона при персистирующей ФП оказалась сопоставимой с ЭКВ, по сути, являющейся «золотым стандартом» лечения этой категории больных. Однако подтверждение сопоставимой эффективности

и безопасности требовало прямого сравнения двух методов в ходе проспективного рандомизированного исследования, что и стало целью нашей работы.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное исследование отсутствия меньшей эффективности (non-inferiority) препарата Рефралон по сравнению с ЭКВ у больных персистирующей формой ФП.

Расчет необходимого объема выборки

Определение необходимого объема выборки осуществлено на основании методических рекомендаций проведения клинических исследований отсутствия меньшей эффективности [7].

Для определения необходимого объема выборки использована формула:

$$N=(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 \times S^2 / \Delta^2$$

Допуская вероятность ошибки 1-го рода 5% и вероятность ошибки 2-го рода 15%, из таблиц критических значений получаем $Z_{\alpha}=1,64$ и $Z_{\beta}=1,04$, таким образом:

$$(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2=(1,64+1,04)^2=7,18.$$

Учитывая сведения о том, что эффективность электроимпульсной терапии (ЭИТ) у больных ФП составляет от 75% ($p_1=0,75$) до 95% ($p_2=0,95$) [1], и сведения об эффективности Рефралона (88%, что укладывается в интервал от 75% до 95%) [6], рассчитываем вариацию различий:

$$S^2=p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)=0,75(1-0,75)+0,95(1-0,95)=0,19+0,05=0,24.$$

Поскольку различия в эффективности ЭКВ по данным разных исследований достигают 20% [1], принимаем величину 25% как показатель клинической значимости обнаруживаемых в исследовании различий:

$$\Delta^2=(0,25)^2=0,063$$

Таким образом:

$$N=7,18 \times 0,24 / 0,063=27,3.$$

Поскольку в исследовании участвуют 2 группы сравнения, число N удваивается, и минимальное достаточное количество включенных больных составляет 55 больных.

Включение больных в исследование

В исследование включены 63 больных персистирующей ФП, в возрасте 18 лет и старше, имевшие показания к восстановлению СР и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Методом конвертной рандомизации включенные в исследование больные распределялись в группы ЭКВ и МКВ. В целях равномерного распределения рандомизация осуществлялась группами по 6 пациентов (3 – ЭКВ и 3 – МКВ).

После включения в исследование все пациенты проходили предварительное обследование, и, при отсутствии противопоказаний, им выполнялась ЭКВ или МКВ.

В качестве критериев исключения из исследования были приняты:

- клинически значимые повышения активности печеночных трансаминаз и содержания креатинина в биохимическом анализе крови; гипокалемия и/или гипомагнемия;
- признаки активного инфекционно-воспалительного процесса;
- гипертиреоз или гипотиреоз;
- длительность комплекса QRS > 120 мс;
- зарегистрированное на ЭКГ удлинение интервала QT > 440 мс;
- брадисистолическая форма ФП при средней частоте сердечных сокращений менее 60 уд/мин в дневное время или паузы > 3 с в ночное время по данным холтеровского мониторирования ЭКГ;
- атриомегалия (переднезадний размер левого предсердия более 5,5 см, либо объем левого предсердия более 110 мл по данным ЭХОКГ);
- фракция выброса левого желудочка < 40% по данным ЭХОКГ;
- обнаружение тромбов в полостях или ушках предсердий, либо спонтанного эхоконтрастирования III-IV степени при чреспищеводной ЭХОКГ;
- развитие состояний, требующих неотложной медицинской помощи;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании на любом из его этапов.

Протоколом исследования подразумевалось замещение исключенных больных вновь включенными пациентами.

Процедуры исследования

Все пациенты, рандомизированные в группу МКВ, прекращали прием антиаритмической и/или урежающей ритм-терапии не менее чем за 48 ч до планируемого введения Рефралона.

Для МКВ использовали три последовательных внутривенных введения Рефралона в дозе 10 мкг/кг каждое. Введение производили в течение 3-х мин; интервал между введениями составлял 15 мин. Последующие введения проводили только тем больным, у которых восстановления СР не происходило. Введение препарата прекращали при восстановлении СР; при снижении частоты сердечных сокращений < 50 уд/мин на фоне ФП; при увеличении длительности интервала QT > 500 мс; при развитии проаритмических эффектов препарата; в случае любых изменений в состоянии пациента, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Все пациенты находились в палате интенсивного наблюдения не менее 6 ч с последующим продолжением мониторинга ЭКГ с использованием системы телеметрического контроля в течение 24 ч. Далее проводилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях, участие пациента в исследовании завершалось. Поддерживающая антиаритмическая терапия этим больным в ходе исследования не назначалась.

Процедуру ЭКВ выполняли в палате интенсивной терапии под общей анестезией. Проводился мониторинг показателей гемодинамики, SpO₂, частоты дыхательных движений. Выполнялась инсуффляция кислорода через лицевую маску со скоростью 5-6 л/мин. Посредством внутривенного введения пропофола достигали клинических признаков общей анестезии. Электроды бифазного дефибриллятора устанавливали на грудную клетку в переднебоковую позицию (анод – над верхушкой сердца, катод – справа от грудины, сразу под ключицей) и наносили синхронизированный разряд 150 Дж. При неэффективности первой попытки кардиоверсии проводилась повторная попытка разрядом 170 Дж, после чего под контролем показателей гемодинамики ожидали пробуждения пациента.

Все пациенты после ЭКВ находились в палате интенсивного наблюдения не менее 2 ч. Назначение ААП IC класса осуществлялось сразу после восстановления СР и прихода пациента в сознание. Если в качестве поддерживающей антиаритмической терапии планировалось использование соталола, то препарат назначался за 24-48 ч до проведения ЭКВ. Через 24 ч после ЭКВ производилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Участие пациента в исследовании завершалось.

Критерии эффективности проводившегося лечения

В качестве первичного критерия эффективности был принят факт восстановления СР в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона.

В качестве вторичных критериев эффективности были приняты:

1. Сохранение СР через 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона.
2. Отсутствие устойчивых рецидивов ФП после восстановления СР в течение 24 ч наблюдения после ЭКВ или начала введения Рефралона.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполняли с использованием статистического пакета GraphPad Prism v5.5. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (Student's

t-test), а для оценки различий между величинами с ненормальным распределением – U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney). Для оценки статистической значимости различий между качественными показателями были использованы метод Хи-квадрат (Chi-square), либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точный тест Фишера (Fisher's exact test). Критерием статистической достоверности принимали значение $p < 0,05$.

Для подтверждения отсутствия меньшей эффективности и меньшей безопасности Рефралона по сравнению с методом ЭИТ были сформулированы нулевые гипотезы о том, что при использовании препарата значимо реже отмечаются первичные и вторичные критерии эффективности и значимо чаще отмечаются первичные и вторичные критерии безопасности. Вероятность возникновения критериев эффективности и безопасности оценивалась в обеих исследуемых группах, после чего производился расчет 95% доверительных интервалов (ДИ) по каждому из исследуемых критериев. В случае если 95%ДИ включал как отрицательные, так и положительные значения («пересекал» 0), это указывало на отсутствие статистически достоверных различий между группами, т.е., позволяло сделать заключение об отсутствии меньшей эффективности Рефралона по сравнению с ЭИТ.

Ограничения исследования

Цель исследования – подтверждение или опровержение отсутствия меньшей эффективности МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ. Его мощность недостаточна для подтверждения большей эффективности того или иного способа восстановления СР. В исследование не включены больные с тяжелой сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом, в настоящее время применение Рефралона у этих пациентов не изучено. Следует отметить, что в исследование включали больных с персистирующей формой ФП, интерпретация результатов исследования на всех больных ФП должна производиться с осторожностью. В целях исключения взаимодействия Рефралона с другими ААП в группе МКВ после успешного восстановления СР поддерживающая антиаритмическая терапия не назначалась, что могло способствовать большей вероятности раннего рецидива ФП в этой группе больных. Также в исследовании учитывались только ранние рецидивы ФП, участие больных в исследовании завершалось через 24 ч после проведения кардиоверсии.

Результаты

Клиническая характеристика больных

В исследование включены 63 пациента. После проведения рандомизации 32 больных распределены в

группу МКВ и 31 больной – в группу ЭКВ. По результатам предварительного обследования критерии исключения были выявлены у 1-го больного из группы ЭКВ и у 2-х больных из группы МКВ. Таким образом, численность обеих групп составила 30 больных. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимые различия по основным анализируемым параметрам между двумя группами больных выявлены не были.

Анализ эффективности

В группе ЭКВ с первой попытки (разряд 150 Дж) СР был восстановлен 23 больным (77,7%). У 7 больных сохранялась фибрилляция предсердий (ФП), им был нанесен второй разряд 170 Дж, после которого отмечено восстановление СР еще у 4 больных. Таким образом, СР в группе ЭКВ был восстановлен у 27 из 30 больных (90%).

В группе МКВ всем 30 больным произведено первое введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг. В течение 15 мин (в среднем, спустя $8,6 \pm 3$ мин после начала введения препарата) отмечено восстановление СР у 19 больных (63,3%). Этим больным дополнительные введения Рефралона не производились.

11 пациентам, у которых сохранялась ФП, произведено второе введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза составила 20 мкг/кг). В течение 15 мин наблюдения отмечено восстановление СР еще у 2 больных (всего – 21 больной [суммарная эффективность 2-х введений – 70%]).

9 пациентам, у которых через 15 мин после повторного введения препарата сохранялась ФП, произведено третье введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза составила 30 мкг/кг). В ходе последующего наблюдения в течение 24 ч восстановление СР отмечено еще у 7 больных. Таким образом, СР был восстановлен у 28 из 30 пациентов (суммарная эффективность 3-х введений – 93,3%). При этом 95%ДИ для первичного критерия эффективности (восстановление СР) составил [-0,1 – 0,16].

У 1 из 27 пациентов (3,7%) после восстановления СР с помощью ЭКВ через 25 мин возник рецидив устойчивой ФП, сохранявшийся до завершения исследования. В группе МКВ рецидивы ФП после восстановления СР не отмечались. При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности (отсутствие устойчивых рецидивов ФП) составил [-0,02 – 0,06].

Таким образом, в группе ЭКВ через 24 ч СР сохранялся у 26 из 30 больных (86,7%); в группе МКВ – у 28 из 30 больных (93,3%). При этом 95%ДИ для вторичного критерия эффективности (сохранение СР через 24 ч) составил [-0,07 – 0,19].

Следовательно, статистически достоверных различий по первичным и вторичным критериям эффек-

Table 1. Clinical characteristics of patients included in the study

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Характеристика	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	p
Длительность текущего эпизода ФП, мес	3 (1; 6)	2,5 (1; 4)	0,09 ^a
Давность анамнеза ФП, мес	9 (2,5; 52)	12 (4,5; 91)	0,24 ^a
Мужчины, n (%)	20 (66,7)	19 (64,5)	0,7 ^b
Женщины, n (%)	10 (33,3)	11 (35,5)	0,7 ^b
Возраст, лет	60,1±13,6	64,6±10,3	0,08 ^c
Индекс массы тела, кг/м ²	30,74±4,95	31,52±5,93	0,24 ^c
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,55 ^b
Гипертоническая болезнь, n (%)	20 (66,7)	25 (83,3)	0,13 ^b
ИБС, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	0,55 ^b
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)	0,7 ^b
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	1 (3,3)	0	1 ^d
Синдром обструктивного апноэ сна, n (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,55 ^b
Радиочастотная абляция вага-трикуспидального истмуса в анамнезе, n (%)	0	2 (6,7)	0,5 ^d
Изоляция устьев легочных вен в анамнезе, n (%)	1 (3,3)	0	1 ^d
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,13 ^a
Передне-задний размер левого предсердия, см	4,32±0,36	4,36±0,43	0,36 ^c
Объем левого предсердия, мл	86,28±22,99	88,97±25,02	0,33 ^c
Фракция выброса левого желудочка, %	55,69±8,04	55,13±8,37	0,4 ^c
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD, если не указано иное			
^a По данным U-критерия Манна-Уитни; ^b по данным теста Хи-квадрат; ^c по данным t-теста Стьюдента; ^d по данным точного теста Фишера			
ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия			

Table 2. The results of the study

Таблица 2. Результаты исследования

Сравниваемый критерий	ЭКВ (n=30)	МКВ (n=30)	ДИ
Первичный критерий эффективности – восстановление СР в течение 24 ч	27 из 30 (90%)	28 из 30 (93,3%)	[-0,1–0,16]
Вторичные критерии эффективности:			
Сохранение СР через 24 ч	26 из 30 (86,7%)	28 из 30 (93,3%)	[-0,07–0,19]
Отсутствие устойчивых рецидивов ФП в течение 24 ч	1 из 30 (3,3%)	0 из 30	[-0,02–0,06]
ФП – фибрилляция предсердий, СР – синусовый ритм, ЭКВ – электрическая кардиоверсия, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, ДИ – доверительный интервал			

тивности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено (табл. 2).

Обсуждение

Большинство антиаритмических препаратов позволяют восстановить СР лишь у больных с недавно возникшей ФП. При сохранении аритмии больше 48 ч эффективность их существенно снижается, а при персистирующей форме ФП практически равна нулю, вот почему именно ЭКВ в течение длительного времени рассматривалась в качестве единственного эффективного метода восстановления СР у больных с персистирующей ФП.

Отсутствие статистически значимых различий по первичным и вторичным критериям эффективности,

выявленное в ходе данного исследования, свидетельствует о том, что МКВ с использованием Рефралона не уступает ЭКВ у больных с персистирующей формой ФП.

В группе МКВ после восстановления СР не было зарегистрировано ни одного устойчивого рецидива ФП. Это может быть объяснено тем, что Рефралон обладает не только купирующим, но и предупреждающим аритмию действием.

Заключение

По результатам проведенного рандомизированного исследования МКВ с использованием Рефралона в дозах от 10 до 30 мг/кг по первичным и вторичным критериям эффективности не уступает ЭКВ, которая

на протяжении длительного времени считалась «методом выбора» в восстановлении СР у больных с персистирующей ФП. Рефралон обладает не только купирующим, но и предупреждающим повторное возникновение ФП действием – в ходе исследования не зарегистрировано ни одного устойчивого рецидива ФП у больных после восстановления СР.

References / Литература

1. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A. et al. Clinical practice guidelines on diagnosis and management of atrial fibrillation. Moscow: Russian society of arrhythmology; 2017. (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шлякто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; 2017].
2. Roy D., Pratt C.M., Torp-Pedersen C. et al. for the Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008;117:1518-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.723866.
3. Grönberg T., Hartikainen J.E., Nuotio I. et al. Can we predict the failure of electrical cardioversion of acute atrial fibrillation? The FinCV study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(3):368-75. doi:10.1111/pace.12561.
4. Glushkov R.G., Yuzhakov S.D., Lvov A.I. et al. New group of class III antiarrhythmic drugs - derivations of piperidil-4-ethane. *Journal of Pharmaceutical Chemistry*. 2011;45(2):3-12 (In Russ.) [Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Львов А.И. и соавт. Новая группа антиаритмических средств III класса – производных пиперидил-4-этана. *Химико-фармацевтический Журнал*. 2011;45(2):3-12].

About the Authors:

Nikolay Yu. Mironov – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Vladislav V. Vlodzhanovskiy – MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Yulia A. Yuricheva – MD, PhD, Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey F. Sokolov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Sergey P. Golitsyn – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Electrophysiology and X-ray Surgical Treatment of Heart Rhythm Disorders, National Medical Research Center of Cardiology

Leonid V. Rosenstraukh – PhD (Biology), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Cardiac Electrophysiology, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Eugeniy I. Chazov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary Director, National Medical Research Center of Cardiology

Конфликт интересов. Авторы статьи работают в учреждении, выпускающем исследуемый препарат и проводившем его клинические испытания. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The authors of the article work in the institution that produces the study drug and conducts its clinical trials. This did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

5. Rosenstraukh L.V., Fedorov V.V., Reznik A.V. et al. Assessment of electrophysiologic effects of class III antiarrhythmic drug RG-2 in experimental study. *Kardiologiya* 2003;9:56-64 (In Russ.) [Розенштраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В. и др. Экспериментальное исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003;9:56-64].

6. Yuricheva Y.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. et al. Conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm using novel class III antiarrhythmic drug Niferidile. *Journal of Arrhythmology*. 2012;70:32-43 (In Russ.) [Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник Аритмологии*. 2012;70:32-43].

7. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol*. 2007; 46(5):947-54. doi:10.1016/j.jhep.2007.02.015.

Сведения об авторах:

Миронов Николай Юрьевич – к.м.н., н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Влодзяновский Владислав Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Юричева Юлия Александровна – к.м.н., н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Соколов Сергей Федорович – к.м.н., в.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Голицын Сергей Павлович – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, НМИЦ кардиологии

Розенштраух Леонид Валентинович – д.б.н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории электрофизиологии сердца, Институт экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии

Чазов Евгений Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, почетный директор, НМИЦ кардиологии

Тактика антиаритмической терапии коморбидных больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий

Марианна Хасановна Федорова^{1*}, Владимир Леонидович Дощицин¹, Александр Васильевич Чапурных²

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19

² Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Цель. Сравнить разные тактики лечения – медикаментозную антиаритмическую терапию (ААТ) и радиочастотную абляцию (РЧА) у больных пожилого и старческого возраста с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП) с отягощенным коморбидным фоном.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 108 больных, поступивших в стационар в связи с пароксизмальной или персистирующей ФП за период 22,8 мес. После лечения в стационаре больные наблюдались амбулаторно в течение 2 лет. В зависимости от метода лечения больные были разделены на 2 группы: группа, получавшая медикаментозную ААТ (n=45), и группа, леченных методом РЧА (n=63). Большинство больных 2-й группы (n=60) после РЧА получали медикаментозную ААТ (гибридная терапия). Эти группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст 64,9 и 64,7 лет, соответственно), полу и сопутствующей патологии.

Результаты. У больных, получавших «гибридную» терапию, через 2 года наблюдения чаще удавалось сохранить синусовый ритм и добиться урежения эпизодов аритмии по сравнению с медикаментозной группой (95,2% против 86,6%, соответственно). Качество жизни и частота осложнений ААТ в этих группах больных были сопоставимы.

Заключение. У больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей ФП РЧА и гибридная терапия были более эффективны для сохранения синусового ритма по сравнению с лекарственной терапией. После проведения РЧА у данной категории больных в подавляющем большинстве случаев использовалась медикаментозная ААТ. При выборе тактики рациональной ААТ у больных преклонного возраста предпочтение следует отдавать тактике, при которой удается достичь улучшения качества жизни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидность, антиаритмическая терапия, радиочастотная абляция, пожилой возраст.

Для цитирования: Федорова М.Х., Дощицин В.Л., Чапурных А.В. Тактика антиаритмической терапии коморбидных больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):670-677. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-670-677

Tactics of Antiarrhythmic Therapy in Comorbid Elderly and Senile Patients with Paroxysmal and Recurrent Atrial Fibrillation

Marianna H. Fedorova^{1*}, Vladimir L. Doshchitsin¹, Alexander V. Chapurnykh²

¹ Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation Marshala Timoshenko ul. 19-1A, Moscow, 121359 Russia

² Central Clinical Hospital and Polyclinic of Administrative Department of the President of the Russian Federation Marshala Timoshenko ul. 15, Moscow, 121359 Russia

Aim. Comparison of different treatment tactics – medicated antiarrhythmic therapy (AAT) and radiofrequency ablation (RFA) of elderly and senile patients with relapsing atrial fibrillation (AF) as more severe patients with a burdened comorbid background.

Material and methods. The study included 108 patients with paroxysmal and persistent AF who were in hospital and then under outpatient observation for 2 years. Depending on the method of treatment, patients were divided into 2 groups: the group receiving medicated AAT (n=45) and the group treated with RFA (63 patients). Most patients of the 2nd group (n=60) after the RFA received AAT, i.e. so-called hybrid therapy. These groups were comparable in age (mean age 64.9 and 64.7 years, respectively), sex and underlying pathology, comorbid diseases.

Results. In patients who received "hybrid" therapy after 2 years of observation, it was more often possible to preserve the sinus rhythm and achieve a reduction in arrhythmia episodes in comparison with the drug group (95.2% and 86.6%, respectively). Quality of life and the frequency of complications of AAT in these groups of patients were comparable.

Conclusion: In elderly and senile patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation, RFA and hybrid therapy was more effective for maintaining sinus rhythm compared to drug therapy. After RFA in this category of patients, in most cases, medicated AAT was used. When choosing the tactics of rational AAT in elderly patients, preference should be given to tactics in which it is possible to achieve an improvement in the quality of life.

Keywords: atrial fibrillation, comorbidity, antiarrhythmic therapy, radiofrequency ablation, elderly age.

For citation: Fedorova M.H., Doshchitsin V.L., Chapurnykh A.V. Tactics of Antiarrhythmic Therapy in Comorbid Elderly and Senile Patients with Paroxysmal and Recurrent Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):670-677. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-670-677

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

Received / Поступила: 18.06.2018

Accepted / Принята в печать: 13.07.2018

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной после экстрасистолии аритмией, встречается примерно в 10 раз чаще, чем все остальные варианты наджелудочковых тахикардий [1,2]. Начиная с 55 лет, заболеваемость ФП удваивается каждое десятилетие жизни до пика 35 новых случаев на 1000 человек в год в возрасте от 85 лет [1,2].

Вопросы выбора тактики лечения ФП особенно актуальны у больных пожилого и старческого возраста, которые чаще, чем более молодые пациенты страдают симптомной аритмией, резистентной к лекарственной терапии, которая часто ограничена из-за сопутствующей патологии. По соображениям безопасности пациенты пожилого возраста были исключены из многих исследований по использованию радиочастотной абляции (РЧА) [3,4], в большинстве крупных исследований возраст больных, подвергшихся РЧА ФП, ограничен 75 годами, хотя имеются работы, показывающие эффективность РЧА ФП у лиц старше 75 лет [5-11].

Остается актуальным проведение дополнительных исследований, уточняющих показания к агрессивному контролю синусового ритма или к сохранению ФП с эффективным контролем ЧСС у этой категории пациентов.

Известно, что абсолютная эффективность РЧА ФП составляет лишь 50-60%, в остальных случаях больным после данной процедуры приходится назначать антиаритмические препараты (ААП) и проводить повторные РЧА [12-16]. Методика этой «гибридной» терапии разработана недостаточно. Целью настоящей работы явилась сопоставление разных тактик лечения – ААП и РЧА больных пожилого и старческого возраста с рецидивирующей ФП как более тяжелых больных с отягощенным коморбидным фоном.

Материал и методы

Проведенное исследование являлось ретроспективно-проспективным сравнительным открытым. Пациенты были отобраны после скрининга с учетом критериев включения и исключения. Основным критерий включения пациентов в исследование: пациенты с рецидивирующей ФП как изолированной, так и в совокупности с трепетанием предсердий. Критерии исключения: пациенты с постоянной ФП, изолированным трепетанием предсердий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 4 функционального класса (ФК) по NYHA, III стадии по Василенко-Стражеско, инфарктом миокарда давностью до 28 сут, тяжелыми клапанными пороками, хронической болезнью почек (ХБП) > 3 ст, дыхательной недостаточностью III ст., нарушениями функции щитовидной железы (некомпенсированными). Исходно для исследования были подобраны 115 больных, проходивших стационарное лечение в связи с ФП, и в дальнейшем наблюдавшихся в системе Управ-

ления делами президента Российской Федерации (УДП РФ). 7 из этих больных выбыли по разным причинам из группы наблюдаемых. В итоге в исследование было включено 108 больных, находившихся на стационарном лечении в ЦКБ УДП РФ за период с октября 2013 по январь 2015 гг., а затем наблюдавшихся амбулаторно в поликлиниках УДП РФ с января 2014 по январь 2016 гг. от 1,5 до 2 лет (в среднем 22,8 мес). Больные были разделены на 2 группы в зависимости от метода лечения: первую группу составляли 45 больных, получавших медикаментозную антиаритмическую терапию (ААТ), эти больные лечились в кардиологических и терапевтических отделениях стационара. Вторую группу составили 63 больных, находившихся в отделении хирургического лечения аритмий и леченных методом РЧА.

Большинство больных 2-й группы (n=60) после РЧА получали ААП, так называемую «гибридную терапию».

В первую (медикаментозную) группу вошли 21 мужчина и 24 женщины, средний возраст составил 64,9 лет (табл. 1). Во вторую группу вошли 39 мужчин и 24 женщины в среднем возрасте 64,7 лет. У всех этих больных аритмия была симптомной и плохо переносимой (3 ФК по классификации EHRA). Большинство пациентов обеих групп страдали гипертонической болезнью, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, имели перенесенный инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе. Пациенты обеих групп имели высокие риски тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VaSc от 3 до 6 баллов и высокие риски кровотечений по шкале HAS-BLED – от 1 до 3 баллов. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и коморбидной патологии (табл. 2). В группе больных, леченных медикаментозно, для предупреждения рецидивов ФП изначально использовались метопролол в дозе 50-100 мг/сут или бисопролол 5-10

Table 1. Clinical characteristics of groups
Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Параметр	Группа ААТ (n=45)	Группа РЧА и гибридной терапии (n=63)
Изолированная ФП, n (%)	13 (28,9)	15 (23,8)
Комбинированные предсердные аритмии, n (%)	32 (71,1)	48 (76,2)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	15 (33,3)	23 (36,5)
Персистирующая форма ФП, n (%)	30 (66,7)	40 (63,5)
Плохая клиническая переносимость аритмии до терапии, n (%)	45 (100)	63 (100)
p>0,05 для всех		
ААТ – антиаритмическая терапия, РЧА – радиочастотная абляция, ФП – фибрилляция предсердий		

Table 2. Comorbidity in groups

Таблица 2. Коморбидный фон в группах

Параметр	Группа ААТ (n=45)	Группа РЧА и гибридной терапии (n=63)
Возраст, %	64,7	64,9
Гипертоническая болезнь, %	97,7	95,2
ИБС (стенокардия, ББИМ), %	60	60,3
Постинфарктный кардиосклероз, %	11,1	19,0
ХСН ЗФК (НУНА), %	35,5	25,4
Сахарный диабет, %	15,6	17,5
p>0,05 для всех		
ААТ – антиаритмическая терапия, РЧА – радиочастотная абляция,		
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ББИМ – безболевого ишемия миокарда,		
ХСН – хроническая сердечная недостаточность		

мг/сут (n=45); при отсутствии желаемого эффекта к лечению добавляли амиодарон в дозе 200 мг/сут (n=5) или аллапинин в дозе 62,5-75 мг/сут (n=4), этаизин в дозе 100 мг/сут (n=1), пропafenон в дозе 450 мг/сут (n=1) или бета-адреноблокаторы (БАБ) заменяли на соталол в дозе 120-240 мг/сут (n=12). Также использовали комбинацию соталола в дозе 80-120 мг/сут и аллапинина в дозе 37,5-75 мг/сут (n=6). Больным, у которых аритмия, несмотря на ААТ, перешла в постоянную форму, для урежения ЧСС использовались бисопролол (n=1), дигоксин (n=3), дигоксин в сочетании с карведилолом (n=1), в сочетании с бисопрололом (n=1).

Группу больных, леченых методом РЧА, составили 63 больных, страдавших пароксизмальной (36,5%) или персистирующей (63,5%) ФП, причем у 21 из них, помимо ФП, были отмечены эпизоды атипичного трепетания предсердий или/и пароксизмальной предсердной тахикардии. Все пациенты до РЧА безуспешно принимали ААП классов IC или III.

После получения письменного согласия и предварительной седации пациента в условиях рентген-операционной выполнялись эндокардиальное электрофизиологическое исследование и РЧА. Радиочастотные аппликации выполнялись по классической методике, предложенной M. Haissaguerre, с использованием диагностических многополюсных катетеров Lasso и лечебных ирригационных РЧ-катетеров. У лиц с персистирующей формой ФП РЧ-изоляция ЛВ была дополнена линейными абляциями в ЛП (в области крыши, задней стенки и вдоль септального перешейка ЛП). В связи с интраоперационной индукцией трепетания предсердий проводилось создание двунаправленного блока проведения через каватрикуспидальный истмус, либо, в случае появления атипичного трепетания предсердий – в области митрального перешейка, в случае выявления фокусных предсердных тахикардий – в

зоне фокуса (в области легочных вен, пограничного гребня, межпредсердной перегородки, ушка ЛП, устья коронарного синуса, митрального перешейка). Таким образом, пациентам за 2 года наблюдения было проведено 78 операций РЧА, из них 12 изоляций легочных вен (ЛВ), 29 изоляций ЛВ и каватрикуспидального истмуса, и 37 изоляций ЛВ/атипичного ТП/ фокусных предсердных тахикардий, так же – и в первой медикаментозной группе. При рецидивировании аритмий для их предупреждения назначались кардиоселективные БАБ, а при недостаточной эффективности назначались ААП классов IC или III.

На стационарном этапе всем больным проводилось общеклиническое обследование, ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, трансторакальная ЭХО-КГ, проводилась оценка качества жизни с помощью анкетирования по специализированному опроснику «Sf-36» [17]. Для этого изучались показатели общего здоровья (GH), физического (FF) и ролевого функционирования (RFF), т.е. влияние самого заболевания (его симптомов и признаков), влияние наступающего в результате заболевания ограничения функциональной способности, а также воздействие лечения на повседневную жизнедеятельность больного. Отдаленные результаты оценивались при личных контактах с пациентами, а также при телефонных опросах с частотой 1 раз в 3 мес, изучения данных амбулаторных карт и историй болезни повторно госпитализированных больных. Эффективность лечения оценивалась с помощью определения функционального класса больных с аритмией по версии European Heart Rhythm Association (ФК EHRA), оценки продолжительности эпизодов аритмии по данным опроса пациента и медицинской документации, а также по данным холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ. По данным опроса и медицинской документации оценивалась длительность и частота симптомной аритмии (ФП), явившейся поводом для самостоятельной терапии пациентом, для обращения к бригадам скорой медицинской помощи (БСМП) и госпитализации. По данным ХМЭКГ оценивалась средняя продолжительность аритмии (ФП) в единицу времени, в частности, за сут (СПАС). Этот показатель вычислялся как отношение суммарной продолжительности всех пароксизмов аритмии (в мин) за период наблюдения к длительности наблюдения (24 ч). Полным эффектом терапии считалось отсутствие аритмии по ХМЭКГ за весь период наблюдения (СПАС=0). Частичным эффектом считалось снижение времени аритмии (ФП) не менее чем на 50%.

Для оценки эффективности лечения были выявлены следующие конечные точки, подлежащие контролю: выживаемость в изученных группах больных – внезапная смерть (общая смертность), сердечно-сосудистая смертность, частота госпитализации в связи с сердеч-

но-сосудистыми причинами, рецидивами аритмий и тромбоэмболиями, тромбоэмболические осложнения.

Помимо антиаритмической терапии все больные получали антикоагулянты, главным образом, варфарин под контролем МНО, а также лечение в связи с основным заболеванием.

Для оценки статистической значимости полученных результатов выбран метод статистического анализа.

Количественные переменные описывались следующими статистическими методами: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, медианой, минимальным и максимальным значением. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов выбран метод статистического анализа с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты терапии в группах представлены в табл. 3.

В группе больных, получавших лекарственную терапию, у 10 из 45 больных удалось добиться прекращения, а у 29 – существенного урежения эпизодов аритмии, сокращения их продолжительности, улучшения их субъективной переносимости и улучшения качества жизни со снижением индекса EHRA. У 22,2% больных указанные изменения были достигнуты при лечении БАБ, у 35 пациентов эта терапия оказалась недостаточно эффективной, и были использованы другие препараты: комбинация биспролола с этацизином (2,2%), метопролола с пропafenоном (2,2%), БАБ с амиодароном (16,1%), у 26,7% больных была эффективна терапия соталолом, у 8,8% – терапия аллапинином, у 21,8% – комбинация соталолола с аллапинином.

По данным опроса и холтеровского мониторирования ЭКГ средняя частота эпизодов аритмии (ФП) в мес в этой группе больных снизилась с 16,2 приступов аритмии (ФП) в мес (до начала ААТ) до 0,12 приступов аритмии (ФП) в мес ко 2-му году ААТ ($p=0,0001$).

При этом средняя длительность приступов аритмии (ФП) снизилась с 1486,67 мин/мес (до начала ААТ) до 7,76 мин/мес ко 2-му году ААТ ($p=0,0007$). По данным ХМЭКГ средняя продолжительность аритмии (ФП) составила 338,73 мин за сут (до начала ААТ), а через 2 года ААТ – 6,94 мин за сут ($p=0,013$). Изменения этих показателей до и после терапии были статистически значимы. Причем, у 28 из 43 пациентов (60,5%) ко 2-му году наблюдения по данным ХМЭКГ аритмия (ФП) за сут не регистрировалась (СПАС=0).

Динамика показателей качества жизни в этой группе больных в процессе наблюдения показана на рис. 1А.

Результаты, полученные с помощью анкеты «Качество жизни больного с аритмией» по специализированному опроснику «Sf-36», показали, что качество жизни нарушалось у всех больных ФП. Нарушения сердечного ритма ухудшают качество жизни больных преимущественно за счет выраженности симптомов аритмии и того, как больной воспринимает эти симптомы, т.е. от особенностей субъективной реакции больного на болезнь.

Через 2 года после начала антиаритмической терапии фибрилляции предсердий средние значения показателей качества жизни по физическому функционированию увеличились в 1,87 раза, по ролевому функционированию возросли в 1,82 раза, по общему здоровью увеличились в 3,3 раза. Эти изменения были статистически значимы (рис. 1А).

У 6 из 45 больных (13,3%) применение ААП было сопряжено с побочными эффектами, потребовавшими коррекции терапии. В частности, у 4 больных на фоне лечения амиодароном, соталолом или БАБ отмечена выраженная синусовая брадикардия, в связи с чем эти препараты заменили на аллапинин. У одной больной амиодарон пришлось отменить в связи с развитием гипертиреоза; положительного результата удалось добиться при увеличении дозы биспролола. У одного пациента амиодарон пришлось отменить из-за развития атриовентрикулярной блокады 2 степени, заменив его малыми дозами биспролола.

У 6 из 45 больных (13,3%), несмотря на активную медикаментозную терапию, синусовый ритм сохранить не удалось, и им была назначена терапия, направленная на контроль частоты ритма желудочков, для чего у 3

Table 3. Long-term outcomes of therapy in groups

Таблица 3. Отдаленные результаты терапии в группах

Параметр	Группа ААТ (n=45)		Группа РЧА и гибридной терапии (n=63)	
	Первые 3 мес	Через 2 года	Первые 3 мес	Через 2 года
Отсутствие рецидива ФП, n (%)	29 (64,4)	10 (22,2)	37 (58,3)	38 (60,3)
Уменьшение эпизодов аритмии на 50% и выше, n (%)	11 (24,5)	29 (64,4)	11 (17,5)	22 (34,9)
Рецидивирующая аритмия, n (%)	5 (11,1)	6 (13,3)	15 (23,8)	3 (4,8)

ААТ – антиаритмическая терапия, РЧА – радиочастотная абляция, ФП – фибрилляция предсердий

был использован дигоксин, у 2 – комбинация карведилола с дигоксином, у 1 – комбинация дигоксина с бисопрололом. При этом во всех случаях при лечении БАБ и дигоксином удалось добиться удовлетворительного состояния, самочувствия и улучшения качества жизни. У всех 6 пациентов ко 2 году регистрировалась постоянная форма ФП, и при проведении ХМЭКГ аритмия регистрировалась все 24 часа. Позже эти больные были отнесены к группе контроля ЧСС. Ко 2 году терапии в данной группе средние значения показателей качества жизни по физическому функционированию увеличились в 1,31 раза, по ролевому функционированию – в 1,30 раза, по общему здоровью – в 2,26 раза (рис. 1Б). Эти изменения были аналогичны таковым в группе больных, у которых с помощью лекарственной терапии удалось удержать синусовый ритм (рис. 1А). Приверженность к лечению определялась самочувствием пациентов.

Из 45 пациентов 44 постоянно принимали назначенную медикаментозную терапию и были доступны контакту. 1 пациент вышел из исследования через 1 год при достижении приемлемого качества жизни и отказался от амбулаторного наблюдения.

За время наблюдения в данной группе выявлено 7 осложнений (15,6%). 4 пациента за 2 года перенесли инсульт, 1 пациент перенес тромбоз почечной артерии с инфарктом почки. У 2 пациентов выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Все осложнения были связаны с перерывом в приеме антикоагулянтов и пролечены в процессе наблюдения.

Таким образом, положительный эффект ААТ в виде значительного урежения эпизодов аритмии был от-

мечен у 39 из 45 (86,7%) больных, а полный эффект в виде отсутствия рецидивов аритмии за 2 года – у 10 из 45 больных (22,2%), леченных медикаментозно. Эффективность ААТ через 1 год составила 48,9%, а через 2 года снизилась до 22,2% (табл. 3).

За время наблюдения повторные госпитализации в связи с рецидивом аритмий или другими сердечно-сосудистыми причинами потребовались 17 из 45 больных (37,8%): из-за аритмий с целью восстановления синусового ритма и коррекции терапии (n=8), развития инсульта (n=4), других тромбоэмболических осложнений (n=3), других сердечно-сосудистых событий (n=2). Госпитализация в связи с развитием инсульта чаще встречалась в возрасте более 75 лет, а госпитализация в связи с рецидивом аритмий и другими тромбоэмболическими осложнениями – у лиц более молодого возраста (до 75 лет). Всего за 2 года зарегистрировано 28 госпитализаций из-за сердечно-сосудистых событий.

В группу лиц, леченных методом РЧА, вошли 63 пациента, которым за 2 года было проведено 78 операций РЧА. Как было сказано выше, большинство больных после РЧА получали ААП, т.е. проводилась гибридная терапия. Наибольшее количество рецидивов аритмии после РЧА возникало в ранний постаблационный период (непосредственно сразу и в первые 3-6 мес после процедуры). Так у 26 (41,7%) из 63 пациентов рецидивы аритмий регистрировались в первые 3 мес после операции – в ранний постаблационный период. После 6-х мес наблюдения определялась эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной РЧА. К 6 мес рецидивы аритмий регистри-

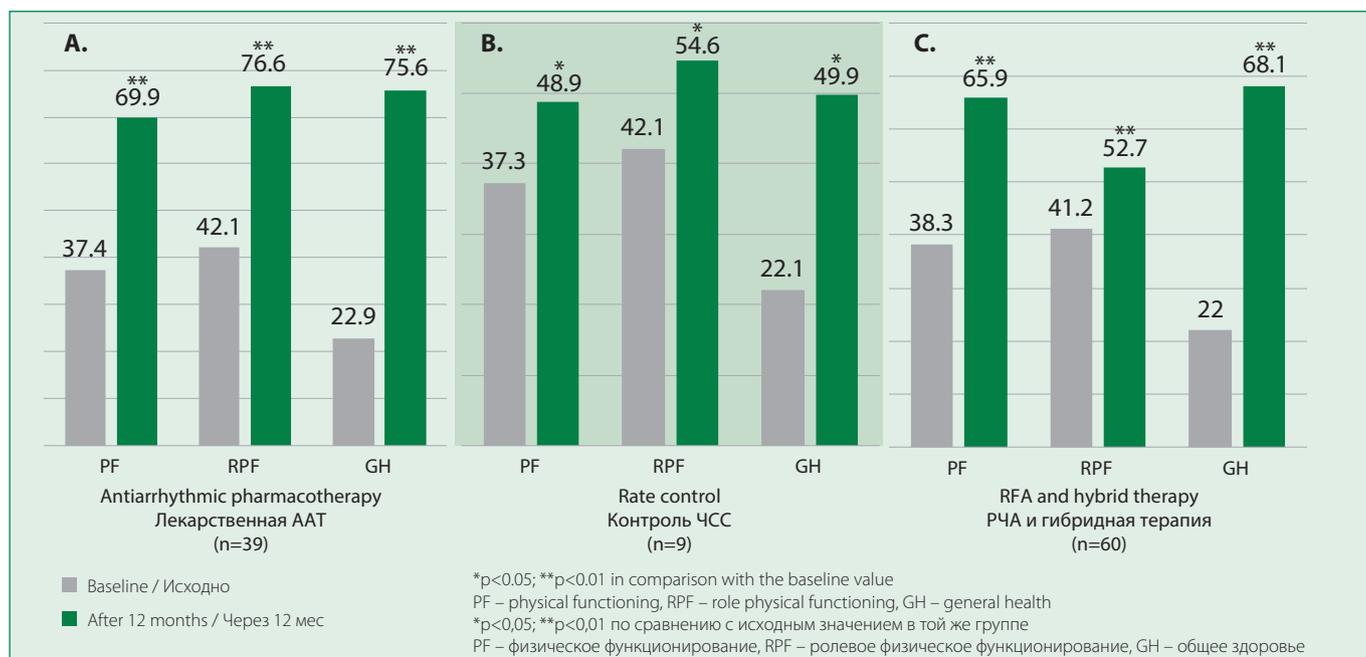


Figure 1. Quality of life in patients with atrial fibrillation with various treatment tactics (scores for the SF-36 questionnaire)
 Рисунок 1. Качество жизни пациентов с ФП при различных тактиках лечения (баллы по опроснику SF-36)

ровались у 15 человек, которым были выполнены повторные операции РЧА. У больных старшей возрастной группы старше 75 лет при использовании РЧА чаще требовалась более, чем одна процедура, а также широкая круговая изоляция легочных вен в сочетании с линейной аблацией, РЧА кавотрикуспидального истмуса, очагов фокусной эктопической активности. В процессе наблюдения оценивалась как первичная (после первой РЧА), так и кумулятивная эффективность лечения (эффективность после всех проведенных операций РЧА). Первичная эффективность РЧА и гибридной терапии составила 58,7%. Кумулятивная эффективность РЧА и гибридной терапии через 1 год составила 76,2%, через 2 года снизилась до 60,31% (табл. 3). После РЧА у 60 из 63 больных (95,2%) для удержания синусового ритма были использованы ААП (всего 60 человек), из них у 71,4% – БАБ, а у 23,8% применялись препараты III и IC класса: комбинация соталола с алапинином у 6,3%, амиодарон у 12,7%, пропафенон у 3,2%, этацин у 1,6%. Антиаритмики IC класса использовались при отсутствии постинфарктного кардиосклероза, выраженной ХСН. Согласно полученным данным исследования при выборе антиаритмической терапии в группе РЧА чаще использовались БАБ, в группе медикаментозной терапии чаще использовались препараты III и IC класса.

До проведения РЧА у 12 из 63 пациентов (19%) была выявлена непрерывно-рецидивирующая форма ФП, у 51 больного средняя частота эпизодов аритмии (ФП) в мес до РЧА составила 4 пароксизма в мес. Ко 2 году терапии РЧА удалось снизить среднюю частоту пароксизмов с 4,02 до 0,14 в мес ($p=0,001$). При этом средняя длительность приступов аритмии (ФП) снизилась с 260,85 мин/мес (до начала РЧА) до 8,64 мин/мес ко 2 году терапии РЧА. Эти изменения были статистически значимы ($p=0,002$).

В данной группе выявлено 9 ранних (в течение первой нед) осложнений (11,5%; табл. 4). Кроме того, в группе РЧА отмечены поздние осложнения: 3 пациента за 2 года перенесли инсульт. Все осложнения были связаны с перерывом в приеме антикоагулянтов и пролечены в процессе наблюдения.

Сравнительные результаты длительного наблюдения больных в изучаемых группах представлены в табл. 5. Из таблицы видно, что за 2 года наблюдения в группах медикаментозной и гибридной терапии удалось добиться сопоставимых результатов по предупреждению и существенному урежению эпизодов аритмии, сокращению их продолжительности, улучшению их субъективной переносимости в виде отсутствия рецидивов аритмии (ФП), улучшения качества жизни за 2 года наблюдения.

У 3 пациентов из 63 (4,8%) несмотря на активную хирургическую (РЧА) и медикаментозную терапию,

ко 2 году терапии РЧА синусовый ритм сохранить не удалось, ФП перешла из рецидивирующей в постоянную форму, и им была назначена терапия, направленная на контроль частоты ритма желудочков, для чего у 1 пациента был использован дигоксин, у 1 – верапамил, у 1 – биспролол. Эти больные позже вошли в группу контроля ЧСС.

Случаев смертельного исхода в наблюдаемых группах больных не отмечено.

За время наблюдения повторные госпитализации в связи с рецидивом аритмий или другими сердечно-сосудистыми причинами потребовались 22 из 63 больных (34,9%). 15 пациентов из 63 имели повторные госпитализации из-за аритмий, 3 пациента – из-за развития инсульта, 4 – из-за других сердечно-сосудистых событий. В этой группе больных через 2 года после РЧА средние значения показателей качества жизни по физическому функционированию увеличились в 1,72 раза, по ролевому функционированию – в 1,28 раза, по общему здоровью – в 3,09 раза. Изменения этих показателей были статистически значимы (рис. 1С).

Обсуждение

При сопоставлении результатов лечения больных в различных группах значимых различий по эффективности терапии (отсутствию рецидивов аритмии)

Table 4. Early complications of radiofrequency ablation (n=78)

Таблица 4. Ранние осложнения РЧА (n=78)

Осложнение	n (%)
Гемоперикард	3 (3,85)
Артериовенозная фистула (псевдоаневризма)	2 (2,56)
Тромбоз вен бедра	1 (1,28)
Постпункционные кровотечения	9 (11,54)
Всего	3 (3,85)

Table 5. Results of long-term follow-up of the study groups

Таблица 5. Результаты длительного наблюдения изучаемых групп пациентов с ФП

Событие	Группа ААТ (n=45)	Группа РЧА и гибридной терапии (n=63)
Сохранение синусового ритма, уменьшение кратности и продолжительности аритмии, n (%)	39 (86,7)	60 (95,2)*
Инсульт, n (%)	4 (8,9)	3 (4,76)*
Другие тромбозэмболические осложнения, n (%)	3 (6,7)	0*
Показатель качества жизни «Общее здоровье», баллы	75,59	68,05*

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

через 3 мес в группах антиаритмической терапии и гибридной терапии (РЧА+ААТ) выявлено не было ($p=0,69$). Однако уже через год от начала терапии эффективность гибридной терапии в 2,02 раза превысила эффективность ААТ, и составила 76,2%. В обеих группах наблюдалось снижение эффективности лечения ко 2-му году наблюдения: в группе ААТ – в 2,2 раза, в группе гибридной терапии – в 1,26 раза (табл. 3 и 4). В целом эффективность РЧА гибридной терапии (РЧА+ААТ) ко 2 году терапии была выше эффективности ААТ в 2,71 раза ($p=0,00009$).

В группах РЧА и ААТ, а также ААТ и контроля частоты сердечных сокращений показатели качества жизни по физическому и ролевому функционированию и общему здоровью достоверно не различались (рис. 1). Показатели качества жизни обследуемых больных достоверно улучшались через 2 года после начала ААТ или проведения РЧА аритмии. На фоне антиаритмической терапии и РЧА у больных улучшается восприятие общего состояния здоровья и повышается удовлетворенность жизнью.

Более одной процедуры РЧА потребовалось 23,81% больных. По данным литературных источников высокую частоту рецидивов после РЧА связывают с электрической нестабильностью миокарда, обусловленной механическим повреждением тканей во время процедуры с развитием мио- и перикардального воспаления, локального отека тканей, гиперсимпатикотонией [18, 19].

Известно, что антиаритмическая терапия у больных старческого возраста с рецидивирующей ФП, как правило, затруднена из-за выраженной сердечно-сосудистой патологии, в частности, ИБС, ХСН, из-за плохой переносимости ААП, частых осложнений РЧА [20, 21]. Существует мнение о том, что для пациентов старческого возраста предпочтительнее тактика контроля частоты сердечных сокращений [22, 23]. Нередко старческий возраст больных при наличии выраженной сердечно-сосудистой патологии является причиной отказа от РЧА. Полученные нами результаты подтверждают повышенный риск осложнений и побочных эффектов при применении ААП и РЧА у больных старческого возраста. У части из них синусовый ритм удержать не удается, однако тактика контроля частоты ритма, в основном, позволяет достигнуть удовлетворительного качества жизни. В то же время наши данные показали, что у большинства больных пожилого и старческого возраста медикаментозная ААТ, РЧА и гибридная терапия позволяет успешно удерживать синусовый ритм при удовлетворительном качестве жизни. Наблюдаемые осложнения ААТ и РЧА в старшей возрастной группе наблюдались чаще, чем у более молодых, однако их удавалось купировать в процессе лечения. Эти данные соответствуют результатам, полученным у данной категории больных другими авторами [24, 25]. Эти ре-

зультаты свидетельствуют о том, что РЧА и гибридная терапия могут быть эффективно использованы в специализированном центре при лечении коморбидных больных пожилого и старческого возраста с рецидивирующей ФП, и старческий возраст не является абсолютным противопоказанием для проведения РЧА. У больных старческого возраста в связи с наличием выраженной органической патологии (ИБС, гипертрофия миокарда левого желудочка [ЛЖ], ХСН и др.), как правило, используются медикаментозные средства для ее лечения. В частности, при выборе ААП у таких больных предпочтение отдается бета-адреноблокаторам, соталолу или амиодарону, и лишь при отсутствии эффекта к ним добавляют ААП класса IC при строгом контроле за возможным развитием побочных эффектов. Исследованиями CAST и CAST-II [26, 27] доказано, что острый инфаркт миокарда и снижение ФВ ЛЖ являются противопоказаниями для назначения ААП IC класса, в частности, энкаинида, флекаинида, морацизина из-за проаритмогенного действия и ухудшения жизненного прогноза. На основании этих исследований сформировалось устойчивое представление о том, что все антиаритмики I класса противопоказаны больным, имеющим ИБС и вообще любое органическое поражение сердца, при том, что в настоящее время определены категории больных, которым применение этих средств ограничено понятием «выраженные структурные изменения сердца». В это понятие входят острый или перенесенный ранее инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия III-IV ФК, ХСН III стадии и IV ФК, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ менее 40%), гипертрофия миокарда левого желудочка с толщиной стенки более 14 мм [28-30]. АГ, хронические формы ИБС, пороки сердца и др. не являются противопоказанием к назначению этих средств, если не приводят к указанным выше изменениям.

Большинство пациентов пожилого и старческого возраста с ФП получают для лечения основного заболевания статины, ингибиторы АПФ, антитромботические препараты, что играет определенную роль для результата ААТ и для жизненного прогноза.

Анализ полученных результатов показывает, что основной целью лечения этой категории больных является не только и не столько непереносимое удержание синусового ритма, главная задача – достижение приемлемого для больного качества жизни и профилактика осложнений, для чего и подбираются наиболее эффективные методы.

Заключение

У больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей ФП РЧА и гибридная терапия более эффективна для сохранения синусового ритма по сравнению с лекарственной терапией, а ме-

дикаментозная ААТ оказалась более безопасна по сравнению с РЧА. После проведения РЧА у данной категории больных в подавляющем большинстве случаев использовалась медикаментозная антиаритмическая терапия. У лиц преклонного возраста с симптомной и медикаментозно-резистентной ФП РЧА может быть успешно выполнена в специализированном центре. Возраст не должен быть поводом для отказа от проведения операции. При выборе тактики радио-

нальной ААТ у больных преклонного возраста предпочтение следует отдавать тактике, при которой удастся достичь улучшения качества жизни.

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

- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036.
- Golzar H., Cebul R.D., Bahler R.C. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):311-23. doi:10.7326/0003-4819-125-4-199608150-00010.
- Corrado A., Patel D., Riedlbauchova L. et al. Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(8):807-11. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01124.x.
- Wazni O.M., Marrouche N.F., Martin D.O., et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(21):2634-40. doi:10.1001/jama.293.21.2634.
- Zado E., Callans D., Riley M., et al. Long-Term Clinical Efficacy and Risk of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in the Elderly. *Cardiovascular Electrophysiol*. 2008;19(6):621-6. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01183.x.
- Haegeli M., Duru F., Lockwood E., et al. Ablation of atrial fibrillation after the retirement age: considerations on safety and outcome. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2010;28(3):193-7. doi:10.1007/s10840-010-9490-8.
- Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G., et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010;33(2):146-52. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02604.x.
- Tan H.W., Wang X.H., Shi H.F., et al. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *International Journal of Cardiology*. 2010;145(1):147-8. doi:10.1016/j.ijcard.2009.06.055.
- Nademanee K., Amnueyapol M., Lee F., et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):44-51. doi:10.1016/j.hrthm.2014.09.049.
- Lim T., Day J., Weiss P., Crandall B., et al. More Aggressive Left Atrial Ablation in Elderly Patients does not Increase Procedural Complications and Favorably Impacts Outcomes. *J of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2011;2:206-11.
- Lioni L., Letsas K.P., Efremidis M., et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(4):291-5. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.003.
- Oral H., Knight B.P., Ozaydin M., et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):100-4. doi:10.1016/S0735-1097(02)01939-3.
- Choi J.I., Pak H.N., Park J.S. et al. Clinical significance of early recurrences of atrial tachycardia after atrial fibrillation ablation. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(12):1331-7. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01831.x.
- Cappato R., Calkins H., Chen S.A., et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116.
- Leong-Sit P., Roux J.F., Zado E., et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (SA Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):11-4. doi:10.1161/CIRCEP.110.955393.
- Salghetti F., Vizzardi E., Elmaghawry M., et al. Need for Ongoing Anti Arrhythmic Drugs After Ablation of Atrial Fibrillation. *Rev Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*. 2013;8:204-15.
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., et al. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*, Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000.
- Andrade J.G., Khairy P., Verma A., et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(1):106-16. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03256.x.
- Themistoclakis S., Schweikert R.A., Saliba W.I., et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm*. 2008;5(5):679-85. doi:10.1016/j.hrthm.2008.01.031.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). *Russian Cardiology Journal*. 2013;4:1-21. (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). *Российский Кардиологический Журнал*. 2013;4:1-21].
- Paulus K., Stefano B., Dipak K., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 7;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-40. doi:10.1056/NEJMoa021375.
- Roy D., Talajic M., Nattel S., et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77. doi:10.1056/NEJMoa0708789.
- Nikolaos K., Konstantinos P.L., Konstantinos V., et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:555-62. doi:10.2147/VHRM.S83664.
- Craig T., January L., Samuel W., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199-267. doi:10.1161/CIR.0000000000000041.
- Epstein A.E., Bigler J.T., Wyse D.S., et al. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:14-9. doi:10.1016/S0735-1097(10)80210-4.
- Greene H.L., Roden D.M., Katz R.J., et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(5):894-8. doi:10.1016/0735-1097(92)90267-Q.
- Blagova O.B., Gilyarov M.J., Nedostup A.V., et al. The use of antiarrhythmic drugs I class in patients with organic damage to the heart. In: Sulimov VA, ed. Medicamentous treatment of heart rhythm disturbances. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 409-16. (In Russ.) [Благова О.В., Гиляров М.Ю., Недоступ А.В. и др. Применение антиаритмических препаратов I класса у больных с органическим поражением сердца. В: Сулимов В.А., ред. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. с. 409-16].
- Doschtsin V.L. The controversial issue of drug therapy is cardiac arrhythmias. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy Vestnik*. 2015;3:147-50. (In Russ.) [Дощицин В.Л. Спорные вопросы лекарственной терапии аритмий сердца. *Кремлевская медицина. Клинический Вестник*. 2015; 3:147-50].
- Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenko V.I., et al. All-Russian Public Organization Association of General Practitioners (Family Physicians). Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(6):5-56].

About the Authors:

Fedorova (Ilyina) Marianna Khasanovna – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy and Cardiology, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation

Vladimir L. Doshchitsin – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy and Cardiology, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation

Alexander V. Chapurnykh – MD, PhD, Professor, Head of Surgical Department, Central Clinical Hospital and Polyclinic of Administrative Department of the President of the Russian Federation

Сведения об авторах:

Федорова (Ильина) Марианна Хасановна – аспирант, кафедра терапии и кардиологии, ЦГМА Управления делами Президента РФ

Дощицин Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, кафедра терапии и кардиологии, ЦГМА Управления делами Президента РФ

Чапурных Александр Васильевич – д.м.н., профессор, Зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ

Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории

Татьяна Александровна Мулерова^{1,2*}, Сергей Алексеевич Максимов¹,
Михаил Юрьевич Огарков^{1,2}, Ольга Викторовна Груздева¹,
Анастасия Валериевна Понасенко¹, Владимир Николаевич Максимов³,
Михаил Иванович Воевода³, Егор Сергеевич Филимонов²,
Галина Владимировна Артамонова¹

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

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

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального
исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. Изучить сочетанное влияние факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров, кодирующих белки основных компонентов нейрофизиологических систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, эндотелиальной дисфункции) на развитие артериальной гипертензии (АГ) у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории. Данный регион среднегорья расположен на юге Западной Сибири. Обследовано 1409 человек (901 человека – представители коренной национальности [шорцы], 508 человек – представители некоренной национальности [90% из них – европеоиды]). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010). Всем респондентам проводилось общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. В когорте шорцев с АГ ассоциировались факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия (отношение шансов [ОШ 1,54], гипербетахолестеринемия [ОШ 1,48], нарушения углеводного обмена [ОШ 1,53], ожирение [ОШ 2,25], включая абдоминальный тип [ОШ 1,53], семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний [ОШ 1,88]) и полиморфизмы rs4340 гена *ACE* (ОШ 4,39), rs5186 гена *AGTR1* (ОШ 10,02); в когорте некоренного этноса – гиперхолестеринемия (ОШ 1,87), гипертриглицеридемия (ОШ 1,87), ожирение (ОШ 2,75), абдоминальное ожирение (ОШ 2,73), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 2,48), полиморфизм rs5186 гена *AGTR1* (ОШ 26,77). Генотип G/G гена *ADRB1* характеризовался протективным эффектом в отношении АГ у шорцев.

Заключение. Оценка комплексного влияния клинических и генетических факторов на развитие АГ у населения Горной Шории продемонстрировала их сопоставимую значимость среди коренного населения и преимущественную значимость негенетических факторов среди некоренного населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, этнические когорты, факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов-кандидатов.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Груздева О.В., Понасенко А.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Филимонов Е.С., Артамонова Г.В. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):678-686. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686

Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya

Tatyana A. Mulerova^{1,2*}, Sergey A. Maksimov¹, Mikhail Yu. Ogarkov^{1,2}, Olga V. Gruzdeva¹, Anastasia V. Ponasenko¹, Vladimir N. Maksimov³, Mikhail I. Voyevoda³, Egor S. Filimonov², Galina V. Artamonova¹

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

² Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education) Stroiteley pr. 5, Novokuznetsk, 654006 Russia

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences). Borisa Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Aim. To study the combined effect of cardiovascular risk factors and genetic markers that encode the proteins of the main components of neurophysiological systems (renin-angiotensin-aldosterone, sympathetic-adrenal systems, endothelial dysfunction) on the development of arterial hypertension among the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoriya.

Material and methods. We performed a clinical and epidemiological study of the compactly settled population in the remote areas of Mountain Shoriya. This region of middle mountains is situated in the south of Western Siberia. We examined 1409 subjects (901 subjects – the representatives of indigenous nationality [the Shors], 508 subjects – representatives of non-indigenous nationality [90% among them were the representatives of

the European ethnicity]). Hypertension was diagnosed according to the National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental investigation. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) were tested using polymerase chain reaction.

Results. Cardiovascular risk factors associated with hypertension in cohort of Shorians: hypercholesterolemia [Odds Ratio (OR) 1.54, low density lipoproteinemia (OR 1.48), violation of carbohydrate metabolism (OR 1.53), obesity (OR 2.25), including its abdominal type (OR 1.53), the family anamnesis of early cardiovascular diseases (OR 1.88)] and rs4340 polymorphisms of the *ACE* gene (OR 4.39), rs5186 of the *AGTR1* gene (OR 10.02); in the cohort of the non-indigenous ethnos – hypercholesterolemia (OR 1.87), hypertriglyceridemia (OR 1.87), obesity (OR 2.75), abdominal obesity (OR 2.73), family anamnesis of early cardiovascular diseases (OR 2.48), the polymorphism rs5186 of the *AGTR1* gene (OR 26.77). Genotype G/G *ADRB1* gene was characterized by protective effect against hypertension in the Shorians.

Conclusion. Evaluation of the complex influence of clinical and genetic factors on the development of hypertension in the population of Mountain Shoriya showed their comparable importance among the indigenous population and the predominance of non-genetic factors among the non-indigenous population.

Keywords: arterial hypertension, ethnic cohorts, factors of cardiovascular risk, polymorphism of candidate genes.

For citation: Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Y., Gruzdeva O.V., Ponasenkov A.V., Maksimov V.N., Voyevoda M.I., Filimonov E.S., Artamonova G.V. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):678-686. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686

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

Received / Поступила: 07.03.2018

Accepted / Принята в печать: 09.10.2018

Артериальная гипертензия (АГ) вносит основной вклад в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. На территории России повышенное артериальное давление (АД) наблюдается у 45,4% мужчин и 41,6% женщин [2]. На прогноз пациентов с АГ влияют такие сопутствующие состояния, как нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, включая абдоминальный тип. Синергизм АГ и факторов сердечно-сосудистого риска вследствие взаимного потенцирующего негативного влияния приводит к возрастанию суммарного сердечно-сосудистого риска [1, 2].

Многие ученые признают ведущую роль наследственности, генетической составляющей при развитии АГ [3, 4]. Функциональные регуляторные системы АД, такие как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатико-адреналовая система (САС), дисфункция эндотелия также генетически детерминированы. В современной медицине проводятся генетические эпидемиологические исследования, которые изучают возможность передачи из поколения в поколение геномных маркеров, а также анализируют различные полиморфизмы и уровень экспрессии генов, ответственных за развитие АГ [4]. Однако результаты многочисленных исследований неоднозначны, а зачастую и противоречивы. Необходимо отметить, что наряду с оценкой патогенетической значимости экспрессии полиморфизмов популяционно-генетические исследования подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности, а также географического района проживания исследуемых пациентов.

Поэтому для оценки прогностической значимости факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в развитии АГ, а также их совместном воз-

действии наиболее целесообразными представляются исследования по изучению вопросов причинно-следственной связи между ними среди лиц различной этнической принадлежности.

Цель исследования: изучить сочетанное влияние факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров, кодирующих белки основных компонентов нейрофизиологических систем (РААС, САС, эндотелиальной дисфункции) на развитие АГ у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

В период с 2013 по 2017 гг. группой специалистов НИИ КПССЗ (г. Кемерово) и НГИУВ – филиал РМАНПО (г. Новокузнецк) проведено одномоментное обследование компактно проживающего коренного и некоренного населения в районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш). В труднодоступных районах осмотр населения в возрасте от 18 лет и старше проводился методом сплошного обследования на основании поименных списков: в пос. Ортон в исследование включено 210 человек; в пос. Усть-Кабырза – 202 человека. В пос. городского типа Шерегеш включение в исследование проводилось механическим (систематическим) отбором каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности – 489 человек. В качестве группы сравнения обследовано некоренное (пришрое) население в указанных ранее поселках в количестве 508 человек. Исследование было одобрено комитетом по этике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, оценку жалоб, осмотр кардиолога.

Каждая этническая когорта была разделена по полу и по возрасту (18-64 года, 65 лет и старше).

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2010 г. проводили измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) по стандартной методике. Уровни САД ≥ 140 мм рт.ст., и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., либо меньшие уровни на фоне лечения антигипертензивными препаратами принимали за критерии АГ.

В анализ были включены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: общий холестерин (ОХС) $> 4,9$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $1,2$ ммоль/л у женщин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, нарушенная гликемия натощак – глюкоза плазмы натощак $5,6-6,9$ ммоль/л, нарушения толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста – $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,0$ ммоль/л, ожирение при индексе массы тела (индекс Кетле [ИК]) $\geq 30,0$ кг/м², абдоминальное ожирение при окружности талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин [5].

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и SNPStats. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова осуществлялась проверка нормальности распределения выборки. Анализ связи факторов сердечно-сосудистого риска и количественных показателей АГ (САД, ДАД) осуществлялся с помощью линейного регрессионного анализа, ассоциации с АГ – с помощью логистического регрессионного анализа. В первом случае оценивались В-коэффициенты, во втором – отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Линейный регрессионный анализ отражал изменения САД и ДАД (в мм рт.ст.) при увеличении факторов сердечно-сосудистого риска на 1 ед. (возраст – на 1 год, липидный спектр и глюкоза – на 1 ммоль/л, ИК – на 1 кг/м², ОТ – на 1 см).

Для проведения генетического тестирования утром натощак кровь из кубитальной вены обследуемых собирали в вакуумные пробирки с стандартизованным содержанием антикоагулянта К3ЕDТА (1,2-2,0 мг на 1 мл крови). Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикционным анализом по описанным методикам [6-8] тестировали полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a). С помощью ПЦР

в режиме реального времени (РТ-ПЦР) тестировали полиморфизмы генов *AGT* (c.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186). Генотипирование осуществляли с зондами в 96-луночном формате TaqMan по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Для оценки влияния генетического фактора на АГ вычислялись ОШ и 95%ДИ в 5 моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная).

С помощью статистического метода «деревья классификации» проводилась комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизмов генов-кандидатов, метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. По правилу отсека по ошибке классификации производилась остановка ветвления, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$. Условную оценку качества построенных моделей проводили по доле правильно предсказанных объектов: 50-60% – неудовлетворительное, 61-70% – среднее, 71-80% – хорошее, 81-90% – очень хорошее, 91-100% – отличное качество.

С помощью метода «деревья классификации» также рассчитаны ранги значимости связи негенетических и генетических маркеров с АГ. Изначально весомость факторов рассчитывалась как величина объясняемой ими дисперсии АГ. С целью относительного сравнения важности маркеров абсолютные показатели, имеющие первостепенную роль, переводились в относительные ранги значимости в условных баллах. То есть, важность по объясняемой дисперсии наиболее весомого маркера принимается за 100 условных баллов (у.б.), значимость остальных маркеров рассчитывается от данного маркера.

Table 1. Characteristics of patients with hypertension among the population of Mountain Shoria by ethnic characteristics
Таблица 1. Характеристика пациентов с АГ среди населения Горной Шории с учетом этнических особенностей

Параметр	Коренное население (n=367)	Некоренное население (n=230)	p
Возраст, лет	59,0±12,3	59,4±11,6	0,700
Рост, см	155,3±7,7	161,3±9,5	0,0001
Вес, кг	64,8±13,5	80,5±18,0	0,0001
Курение, n (%)	95(25,9)	53(23,0)	0,434
ИМТ, кг/м ²	26,9±5,5	30,9±6,4	0,0001
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	101(27,5)	123(53,5)	0,0001
ОТ, см	88,0±12,2	97,6±15,2	0,0001
ОТ≥80 см у жен и ≥94 см у муж, n (%)	136(37,1)	136(59,1)	0,0001
САД, мм рт.ст.	158,1±20,4	150,3±19,0	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	93,0±11,0	90,2±12,99	0,004
ОХС, ммоль/л	5,83±1,26	5,89±1,35	0,583
ОХС>5,0 ммоль/л, n (%)	243(75,5)	163(79,5)	0,282
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,50±1,08	3,53±1,02	0,766
ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	175(63,2)	124(70,5)	0,111
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,52	1,22±0,35	0,0001
ХС ЛПВП<1,2 ммоль/л у женщин, <1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	76 (27,5)	79(45,1)	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,70±1,44	2,23±1,49	0,0001

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды

Результаты

Доля респондентов с АГ статистически значимо не различалась в обеих этнических когортах, и составила 40,7% у шорцев и 45,3% – у некоренных представителей (p=0,098). Основные показатели, характеризующие когорты пациентов с АГ в обеих этнических группах, представлены в табл. 1. Частоты генотипов изучаемых генов-кандидатов АГ среди коренного и некоренного населения Горной Шории нами были опубликованы ранее [9].

При проведении линейного регрессионного анализа выявлены те факторы сердечно-сосудистого риска, которые оказались связаны с изменениями величин САД и ДАД в зависимости от этнической принадлежности. У шорцев увеличение возраста было ассоциировано с повышениями САД и ДАД на 0,939 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,352 мм рт.ст. (p<0,0001); увеличение ОХС – на 1,305 мм рт.ст. (p=0,039) и 1,425 мм рт.ст. (p=0,0001); ТГ – на 2,403 мм рт.ст. (p=0,0002) и 1,286 мм рт.ст. (p=0,0002), соответственно. Повышение уровня ХС ЛПНП связано с ростом только ДАД на 1,228 мм рт.ст. (p=0,006), а ХС ЛПВП – со снижением САД на 3,293 мм рт.ст. (p=0,040). Кроме этого, увеличение концентрации глюкозы, ИК и ОТ было ассоциировано с повышениями САД и ДАД на 2,217 мм рт.ст. (p=0,0001) и 0,963 мм рт.ст. (p=0,002); на

0,827 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,603 мм рт.ст. (p<0,0001); на 0,369 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,260 мм рт.ст. (p<0,0001), соответственно. В когорте некоренного этноса принадлежность к мужскому полу была связана с повышениями САД на 5,179 мм рт.ст. (p=0,005) и ДАД на 3,559 мм рт.ст. (p=0,002). Увеличение возраста было ассоциировано с ростом соответствующих показателей на 0,633 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,253 мм рт.ст. (p<0,0001); ТГ – на 1,716 мм рт.ст. (p=0,010) и 0,974 мм рт.ст. (p=0,018), соответственно. Повышение величины ОХС связано с ростом только ДАД на 1,197 мм рт.ст. (p=0,006), а глюкозы – только САД на 1,896 мм рт.ст. (p=0,004). Кроме этого, увеличение ИК и ОТ было ассоциировано с повышениями САД и ДАД на 0,820 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,531 мм рт.ст. (p<0,0001); на 0,368 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,236 мм рт.ст. (p<0,0001), соответственно. Связи факторов сердечно-сосудистого риска с АГ в обеих этнических группах представлены на рис. 1.

Для установления ассоциаций генов-кандидатов, кодирующих компоненты РААС, САС и эндотелиальной дисфункции с АГ, проведен многофакторный анализ с введением поправок на пол, возраст и негенетические факторы сердечно-сосудистого риска (курение, нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, включая абдоминальное).

Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers in Hypertension
Факторы сердечно-сосудистого риска и генетические маркеры при АГ

Parameter / Параметр	The indigenous population Коренное население		The non-indigenous population Некоренное население	
	1,0	HR (95% CI) ОШ (95% ДИ)	1,0	HR (95% CI) ОШ (95% ДИ)
Smoking / Курение		0.96 (0.67-1.38)		0.46 (0.26-1.04)
Hypercholesterolemia / Гиперхолестеринемия		1.54 (1.05-2.26)		1.87 (1.07-3.27)
↓ HDL cholesterol / ХС ЛПВП		1.39 (0.89-2.18)		1.42 (0.83-2.42)
↑ LDL cholesterol / ХС ЛПНП		1.48 (1.48-2.19)		1.13 (0.64-2.00)
↑ Triglycerides / Триглицериды		1.37 (0.93-2.01)		1.87 (1.17-3.00)
Dyslipidemia / Дислипидемия		1.62 (1.05-2.48)		3.87 (1.67-8.96)
Fasting glycemia / Гликемия натощак		0.67 (0.39-1.14)		0.73 (0.39-1.39)
Glucose intolerance / Нарушение толерантности к глюкозе		2.60 (0.98-6.88)		1.51 (0.50-4.54)
Glucose metabolism disorder / Нарушение углеводного обмена		1.53 (1.01-2.30)		1.45 (0.85-2.48)
Obesity / Ожирение		2.25 (1.49-3.39)		2.75 (1.75-4.33)
Abdominal obesity / Абдоминальное ожирение		1.53 (1.06-2.22)		2.73 (1.71-4.36)
Family history / Отягощенная наследственность		1.88 (1.34-2.65)		2.48 (1.58-3.90)

Figure 1. Associations of cardiovascular risk factors with hypertension in both ethnic cohorts (logistic regression analysis, adjusted for gender and age)

LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol

Рисунок 1. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с АГ в обеих этнических когортах (логистический регрессионный анализ, поправка на пол и возраст)

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

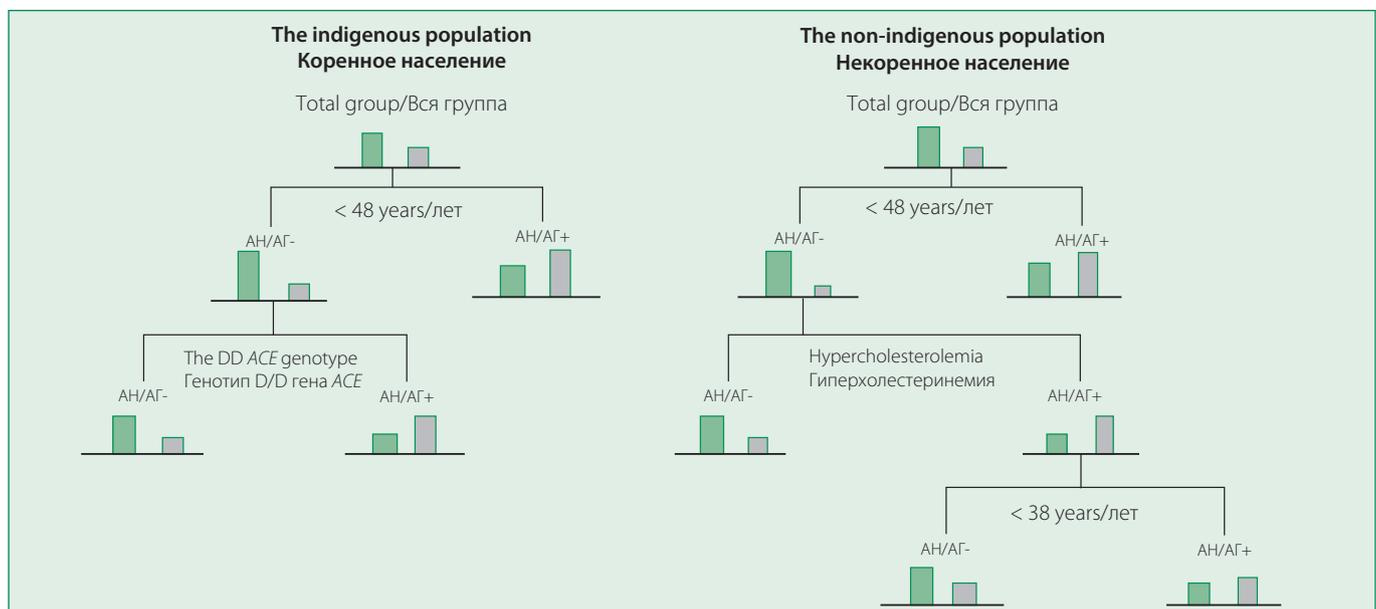


Figure 2. A model of hypertension relations with non-genetic risk factors and genetic markers in Shor cohorts and non-indigenous ethnic groups (classification trees)

АН – arterial hypertension

Рисунок 2. Модель связей АГ с негенетическими факторами риска и генетическими маркерами в когортах шорцев и представителей некоренного этноса (деревья классификации)

АГ – артериальная гипертензия

Независимо от перечисленных факторов риска минорный генотип D/D гена ACE ассоциировался с высоким риском развития АГ (ОШ 4,39; 95%ДИ 1,78-10,83; p=0,003) по рецессивному типу наследования. При этом риск, связанный с носительством гомозигот-

ного генотипа D/D, был определен половой принадлежностью, и почти в 10 раз выше у лиц женского пола (ОШ 9,90; 95%ДИ 2,00-48,92; p=0,003); возрастной принадлежностью, и в 4 раза выше у лиц возрастной группы 18-64 лет (ОШ 4,06; 95%ДИ 1,56-10,59;

$p=0,002$). С данным заболеванием оказался связан и гомозиготный генотип С/С гена *AGTR1* по рецессивному типу наследования (ОШ 10,02; 95%ДИ 1,08-93,36; $p=0,017$). Однако максимума указанная ассоциация достигала в возрастной группе 18-64 лет (ОШ 12,45; 95%ДИ 1,02-91,17; $p=0,035$). Независимо от факторов сердечно-сосудистого риска благоприятный генотип G/G гена *ADRB1* был определен как протективный в отношении развития повышенного уровня АД (ОШ 0,45; 95%ДИ 0,26-0,77; $p=0,003$) по доминантному типу наследования. При этом защитный эффект увеличивался у лиц женского пола (ОШ 0,45; 95%ДИ 0,22-0,89; $p=0,030$), у некурящих (ОШ 0,31; 95%ДИ 0,15-0,64; $p=0,045$), у обследованных без нарушений углеводного обмена (ОШ 0,23; 95%ДИ 0,08-0,63; $p=0,042$), у лиц, не имеющих ожирения

(ОШ 0,40; 95%ДИ 0,21-0,76; $p=0,050$), включая абдоминальное (ОШ 0,37; 95%ДИ 0,18-0,74; $p=0,040$). В когорте некоренного населения при проведении многофакторного анализа установлена ассоциация только минорного генотипа С/С гена *AGTR1* с АГ. Данный генотип был взаимосвязан с повышенным уровнем АД по рецессивному типу наследования (ОШ 26,77; 95%ДИ 2,14-334,52; $p=0,001$). При этом рискованный эффект гомозиготного носительства был связан с возрастной принадлежностью и оказался в 25 раз выше у лиц возрастной группы 18-64 лет (ОШ 25,35; 95%ДИ 1,93-333,01; $p=0,011$).

С помощью статистического метода «деревьев классификации» построены несколько моделей зависимости АГ от исследуемых негенетических факторов риска и генетических маркеров. В когорте шорцев наиболее оптимальная модель по соотношению чувствительности и специфичности включала в себя факторы «возраст» и «генотип D/D гена *ACE*» (рис. 2). На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на больных и здоровых на основании возраста (48 лет), на втором – лица младше 48 лет (условно здоровые) по наличию генотипа D/D гена *ACE*. В целом данная модель свидетельствовала о том, что у коренного населения АГ прогнозировалась стандартно по возрасту (после 48 лет), однако, у шорцев молодой возрастной группы генотип D/D гена *ACE* определял высокую вероятность развития данного заболевания. Диагностическая чувствительность построенной модели (доля правильно предсказанных больных АГ от всех истинно больных АГ) – 87,8%. Диагностическая специфичность модели (доля правильно предсказанных здоровых от всех здоровых) – 71,7%. Общая диагностическая эффективность модели (доля правильно предсказанных больных и здоровых от общего числа группы) – 79,3%. Качество построенной модели по шкале AUC (Area Under Curve) расценивалось как хорошее (интервал 70-80%).

У обследованных некоренного этноса наиболее оптимальная модель по соотношению чувствительности и специфичности включала в себя факторы «возраст» и «повышенный уровень ОХС» (рис. 2). На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на больных и здоровых на основании возраста (48 лет), на втором – лица младше 48 лет (условно здоровые) по наличию ГХС, на третьем – лица с ГХС (условно больные) по возрасту (38 лет). Данная модель свидетельствовала о том, что представители некоренной национальности без ГХС прогнозировались как больные (есть АГ) в возрасте 48 лет и старше, с ГХС – в возрасте 38 лет и старше. Теоретически можно сделать вывод о том, что сочетание повышенных уровней АД и ОХС встречалось в более молодом возрасте (на 10 лет раньше). Диагностическая чувствительность построен-

Table 2. Rank significance of risk factors in the Shorians cohort

Таблица 2. Ранговая значимость факторов риска в когорте шорцев

Факторы	Ранг значимости, в у.б.
Пол	11
Возраст	100
Семейный анамнез ранних ССЗ	2
Гиперхолестеринемия	25
↑ХС ЛПНП	23
Дислипидемия в целом	15
Нарушенный углеводный обмен	28
Ожирение	20
Абдоминальное ожирение	39
Генотип D/D гена <i>ACE</i> , rs4340	61
Генотип С/С гена <i>AGTR1</i> , rs	25
Генотип С/Т гена <i>MTHFR</i> , rs	40
Генотип G/G гена <i>ADRB1</i> , rs	10
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, у.б. – условные баллы	

Table 3. Rank significance in the non-indigenous cohort

Таблица 3. Ранговая значимость в когорте некоренной национальности

Факторы	Ранг значимости, в у.б.
Пол	9
Возраст	100
Семейный анамнез ранних ССЗ	13
Гиперхолестеринемия	51
Гипертриглицеридемия	22
Ожирение	40
Абдоминальное ожирение	31
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, у.б. – условные баллы	

ной модели – 94,9%. Диагностическая специфичность модели – 64,7%. Общая диагностическая эффективность модели – 77,8%. Качество построенной модели по шкале AUC (Area Under Curve) расценивалось как хорошее (интервал 70-80%).

Ранги значимости в развитии АГ всех статистически значимых факторов риска по двум построенным моделям представлены в табл. 2 и 3. В группе шорцев максимальный ранг значимости отмечался для фактора «возраст» – 100 у.б. Высокий ранг (60-100 у.б.) характерен для фактора «генотип D/D гена ACE» – 61 у.б., средний ранг (от 30 до 60 у.б.), по снижению значимости – для факторов «генотип С/Т гена MTHFR» – 40 у.б. и «абдоминальное ожирение» – 39 у.б. В группе некоренных представителей максимальный ранг значимости также отмечался для «возраста» – 100 у.б., средний ранг (от 30 до 60 у.б.), по снижению значимости – факторы «гиперхолестеринемия» – 51 у.б., «ожирение» – 40 у.б. и «абдоминальное ожирение» – 31 у.б.

Обсуждение

В литературе активно обсуждается роль факторов сердечно-сосудистого риска в развитии АГ. В разных странах в последние годы проведено огромное количество исследований по изучению эпидемиологии АГ и влиянию на ее формирование традиционных факторов риска и генетических маркеров. В нашем исследовании на примере коренного и некоренного населения Горной Шории, помимо оценки ассоциативной связи негенетических и генетических предикторов с АГ, мы изучили их комплексное влияние в зависимости от этнической принадлежности.

При обследовании населения Горной Шории возраст оказался главным фактором, оказывающим влияние на развитие АГ в обеих этнических группах (100 у.б.). С возрастом для всей человеческой популяции характерен рост цифр АД, в мире отмечается резкое возрастание частоты АГ по мере старения населения. Данное заболевание диагностируется в среднем у 40% лиц старше 25 лет, а при достижении возраста 80 лет число лиц с гипертензией может достигать 90% [10]. В российской популяции распространенность АГ увеличивается от 22,6% у мужчин и 10,8% у женщин 25-34 лет до 72,3% и 74,7%, соответственно, в возрасте 55-64 лет [2]. В исследовании PolSenior (Польша), где в выборку вошли пожилые люди от 65 до 104 лет, пик частоты АГ (80%) приходился на семидесятилетний возраст, однако этот показатель снижался до 60% у мужчин и 67% у женщин с возраста 90 лет и старше [11]. На примере популяции Казахстана показано, что частота АГ в группе лиц от 50 до 75 лет составила 70% [12].

Средний ранг по значимости в развитии АГ при об-

следовании населения Горной Шории занимали такие факторы сердечно-сосудистого риска, как гиперхолестеринемия, ожирение, включая абдоминальный тип. Нарушения липидного обмена значительно ухудшают прогноз у больных АГ. Высокая распространенность гиперхолестеринемии у лиц с повышенным уровнем АД была выявлена Framingham Heart Study. Ожирение не только предшествует развитию остальных симптомов метаболического синдрома, но и увеличивает риск развития АГ в 3 раза. Висцеральная жировая ткань определяет повышенный уровень АД в первую очередь [13].

Генетическая предрасположенность к развитию АГ в зависимости от полиморфизмов генов РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) демонстрируется многочисленными исследователями на различных популяциях. Данные литературы описывают, что прогностически неблагоприятные аллели трех основных генов-кандидатов указанной системы ассоциируются с повышенным АД [14, 15]. Так, при обследовании большой когорты (n=2040) в северной провинции Китая с риском развития АГ оказался связан аллель D гена *ACE* (ОШ 1,443; 95%ДИ 1,273-1,636) [16]. Аналогичная закономерность установлена в популяции индейцев (ОШ 2,225; 95%ДИ 1,130-4,370) [17]. Для населения Пакистана выявлена ассоциация мутантного генотипа D/D с повышенным уровнем САД [18]. Минорный генотип повышал восприимчивость к АГ у поселенцев западной Африки [19]. В популяции Саудовской Аравии установлена клинически значимая ассоциация с АГ генотипа С/С гена *AGT* [20]. Связь полиморфизма гена *AGTR1* и данного заболевания была получена у населения Китая [21]. В когорте северной Индии прогностически неблагоприятный генотип С/С данного гена в 2,4 раза повышал риск АГ по сравнению с носителями генотипов А/А и А/С [22], однако некоторые исследования показывают, что в «эпоху генов-кандидатов» можно переоценить роль полиморфизмов генов РААС [23].

В нашем исследовании генотипы D/D гена *ACE* и С/С гена *AGTR1* ассоциировались с АГ, причем, при оценке совместного влияния факторов риска и генетических маркеров минорный генотип гена *ACE* в когорте шорцев занял высокий ранг значимости развития АГ. Кроме этого, несколько меньше условных баллов пришлось на полиморфизм гена *MTHFR*. Эпидемиологические исследования, демонстрирующие связь данного гена с АД, показывают, что риск выявить АГ на 24-87% выше у носителей мутантного генотипа Т/Т [24]. Более того, полиморфизм указанного гена располагает пациентов с АГ к более высокому сердечно-сосудистому риску [25]. У коренного населения Камеруна аллель Т является маркером развития повышенного АД [26]. Работа Z. Tang и соавт. доказала,

что минорный генотип может быть важным генетическим предиктором данного заболевания [27]. Противоречивость результатов ассоциации полиморфизма гена *MTHFR* с АГ в популяциях Азии и Европы, в первую очередь, определяется этнической принадлежностью. Так, на популяциях китайцев и алжирцев связи между указанным геном и АД не установлено [28, 29].

Заключение

На сегодняшний день накопилось достаточное количество данных, подтверждающих причастность клинических факторов и генов-кандидатов, кодирующих белки РААС, САС и дисфункцию эндотелия, к развитию АГ. В настоящей работе установлены факторы, связанные с распространенностью данного заболевания у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности. В когорте шорцев с наличием АГ ассоциировались факторы сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, повышенный уровень ХС ЛПНП, нарушения углеводного обмена, ожирение, включая абдоминальный тип, семейный анамнез ранних ССЗ) и полиморфизмы rs4340 гена *ACE*, rs5186

гена *AGTR1*, rs1801133 гена *MTHFR*; в когорте некоренного этноса – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних ССЗ, полиморфизм rs5186 гена *AGTR1*. Генотип G/G гена *ADRB1* характеризовался протективным эффектом в отношении АГ у шорцев. У населения Горной Шории оценка комплексных связей клинических и генетических факторов с АГ продемонстрировала их сопоставимую значимость среди коренного населения и преимущественную значимость негенетических факторов среди некоренного населения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Работа частично поддержана бюджетными проектами №0324-2018-0002 и №0324-2017-0048.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper. This work was partially supported by budget projects No.0324-2018-0002 and No.0324-2017-0048.

References / Литература

- Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003-2010. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):8-12. (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;10(1):8-12].
- Chazova I.E., Zhermakova Yu.V., Oschepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologija*. 2014;54(10):4-12 (In Russ.). [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4-12].
- Singh M., Singh A.K., Pandey P. et al. Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):268-77. doi:10.3109/10641963.2015.1116543.
- Markel A. L. Hypertensive disease: genetics, clinic, experiment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;150(10):133-39. (in Russ.). [Маркель А.Л. Гипертензивная болезнь: генетика, клиника, эксперимент. Российский Кардиологический Журнал. 2017;150(10):133-39].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/HJH.0b013e328328364ca4c.
- Snapi A., Scheinin M., Groop L.C. et al. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;24(2):15. doi:10.1016/S0735-1097(02)02702-X.
- Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;6:757-65. doi:10.1016/j.metabol.2007.01.007
- Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):683-688.
- Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V. Genetic determinants of arterial hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria. *Ter Arkhiv*. 2017;89(9):68-77. (In Russ.). [Барбараш О. Л., Воевода М. И., Артамонова Г. В. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. Терапевтический Архив. 2017;89(9):68-77]. doi:10.17116/terarkh.201789968-77.
- Campbell N.R., Lackland D.T., Niebylski M.L. et al. World hypertension league committee; international society of hypertension executive committee. High blood pressure: why prevention and control are urgent and important: a 2014 fact sheet from the world hypertension league and the international society of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(8):551-53. doi:10.1111/jch.12372.
- Zdrojewski T., Wizner B., Więcek A. et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J Hypertens*. 2016;34(3):532-8. doi:10.1097/HJH.0000000000000823.
- SUPIYEV A., KOSUMOV A., UTEPOVA L. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan. A cross-sectional study. *Public Health*. 2015;129(7):948-53. doi:10.1016/j.puhe.2015.02.020.
- Kannel W. B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 2):3-10.
- Mehri S., Mahjoub S., Hammami S., et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep*. 2012;39(4):4059-65. doi:10.1007/s11033-011-1187-2.
- Zotova T.Y., Kubanova A.P., Azova M.M. Analysis of polymorphism of angiotensin system genes (*ACE*, *AGTR1*, and *AGT*) and gene *ITGB3* in patients with arterial hypertension in combination with metabolic syndrome. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(3):334-8. doi:10.1007/s10517-016-3408-0.
- Sun F., He N., Zhang K. et al. Association of *ACE* gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(1):32-8. doi:10.1080/10641963.2017.1291659.
- Rana G., Yadav S., Joshi S., Saraswathy K.N. Association of DD genotype of angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension among a North Indian population. *J Community Genet*. 2018;9(1):51-5. doi:10.1007/s12687-017-0321-9.
- Hussain M., Awan F.R., Gujjar A. et al. A case control association study of *ACE* gene polymorphism (I/D) with hypertension in Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(2):186-91. doi:10.1080/10641963.2017.1356842.
- Tchelougou D., Kologo JK, Karou SD, et al. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. *Int J Hypertens*. 2015;2015:979631. doi:10.1155/2015/979631.
- Al-Najai M., Muiya P., Tahir A.I. et al. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:17. doi:10.1186/1471-2261-13-17.
- Qian X., Guo D., Zhou H., et al. Interactions between *PPARG* and *AGTR1* gene polymorphisms on the risk of hypertension in Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(2):90-7. doi:10.1089/gtmb.2017.0141.
- Sudhir C., Rajiv N., Vishnubhatla S., et al. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (*A1166C*) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2014; 9(7):e101502. doi:10.1371/journal.pone.0101502.
- Ji L.D., Li J.Y., Yao B.B. et al. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11):695-8. doi:10.1038/jhh.2017.29.
- McNulty H., Strain J.J., Hughes C.F., Ward M. Riboflavin, *MTHFR* genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Mol Aspects Med*. 2017;53:2-9. doi:10.1016/j.mam.2016.10.002.
- Rashed L., Abdel Hay R., AlKaffas M. et al. Studying the association between methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677 gene polymorphism, cardiovascular risk and lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(10):1023-9. doi:10.1111/jop.12588.

26. Ghogomu S.M., Ngolle N.E., Mouliom R.N., Asa B.F. Association between the *MTHFR* C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. *Genet Mol Res.* 2016;15(1). doi:10.4238/gmr.15017462.
27. Tang Z., Xiao L., Wang J.Q., Zhang T. Analysis of metabolism-related indicators and *MTHFR* gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med.* 2017;108(2):103-107. doi:10.23736/S0026-4806.16.04951-X.
28. Li W.X., Liao P., Hu C.Y. et al. Interactions of Methylene tetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms, Folate, and Homocysteine on Blood Pressure in a Chinese Hypertensive Population. *Clin Lab.* 2017;63(4):817-25. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160918.
29. Amrani-Midoun A., Kiando S.R., Treard C. et al. The relationship between *MTHFR* C677T gene polymorphism and essential hypertension in a sample of an Algerian population of Oran city. *Int J Cardiol.* 2016;225:408-11. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.027.

About the Authors:

Tatyana A. Mulerova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education)

Sergey A. Maksimov – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Mikhail Yu. Ogarkov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education)

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

Anastasia V. Ponasenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Vladimir N. Maksimov – MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences)

Mikhail I. Voyevoda – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences)

Egor S. Filimonov – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education)

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

Сведения об авторах:

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

Максимов Сергей Алексеевич – к.м.н., в.н.с., лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

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

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

Понасенко Анастасия Валериевна – к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук

Воевода Михаил Иванович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук

Филимонов Егор Сергеевич – аспирант, кафедра терапии, НГИУВ-филиал РМАНПО

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

Избыточная гипокоагуляция при терапии варфарином на фоне полипрагмазии: использование онлайн-ресурса Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» для обнаружения и устранения нежелательной лекарственной реакции (клинический случай)

Глеб Сергеевич Краснов*¹, Игорь Владимирович Казанцев²

¹ Самарский государственный медицинский университет. Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Самарская городская клиническая поликлиника №15. Россия, 443111, Самара, ул. Фадеева, 56а

Целью данной статьи является демонстрация нового подхода к решению последствий полипрагмазии в первичном звене здравоохранения на примере устранения нежелательной лекарственной реакции (НЛР) у пациентки с фибрилляцией предсердий и коморбидностью. У пациентки был выявлен «чрезмерный» уровень полипрагмазии – 11 одновременно назначенных лекарственных средств (ЛС). На фоне их приема у пациентки развилось малое кровотечение (при МНО 6,70). Анализ лекарственного взаимодействия производился на дому у пациентки с помощью двух инструментов: графика «время-эффект-назначения» и онлайн-базы данных Multi-Drug Interaction Checker.

В результате анализа графика «время-эффект-назначения» и оценки взаимодействия ЛС (Multi-Drug Interaction Checker) выявлены взаимодействия, которые привели к НЛР: варфарин+розувастатин, варфарин+амиодарон. Было установлено, что пациентка прежде не принимала розувастатин. Терапия скорректирована, причины и последствия НЛР устранены. ЛС с неопределенной пользой и вкладом в развитие лекарственных взаимодействий отменены. После описанного вмешательства клинических признаков гипокоагуляции не отмечалось, последнее измерение МНО – 2,54.

Комбинированное использование терапевтом приложения Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» позволило определить причинно-следственную связь между НЛР и вызвавшими ее ЛС, а затем принять рациональное решение о дальнейшей фармакотерапии у постели пациента за относительно небольшое время.

Ключевые слова: полипрагмазия, фибрилляция предсердий, варфарин, коморбидность, первичное звено здравоохранения.

Для цитирования: Краснов Г.С., Казанцев И.В. Избыточная гипокоагуляция при терапии варфарином на фоне полипрагмазии: использование онлайн-ресурса Multi-Drug Interaction Checker и графика «время-эффект-назначения» для обнаружения и устранения нежелательной лекарственной реакции (клинический случай). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):687-690. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-687-690

Excessive Hypocoagulation in Therapy with Warfarin within Polypharmacy: Using online database Multi-Drug Interaction Checker and Graphic "Time-Effect-Drug Administration" to Eliminate Adverse Drug Event (Case Report)

Gleb S. Krasnov*¹, Igor V. Kazancev²

¹ Samara State Medical University

Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

² Samara City Clinical Polyclinic N15

Fadееva ul. 56a, Samara, 443111 Russia

The purpose of this article is to demonstrate a new approach to polypharmacy management in ambulatory practice using as example a case report of adverse drug event (ADE) in patient with atrial fibrillation and comorbidity. The patient had excessive polypharmacy level (11 drugs). Minor bleeding developed when using these drugs (INR – 6.70). The analysis of drug interactions was performed at patient's home by online database "Multi-Drug Interaction Checker" and "Time-effect-drug administration" graphic. As a result of analysis, it was described two drug interactions led to minor bleeding: warfarin+rosuvastatin, warfarin+amiodarone. It was found that the patient had not taken rosuvastatin before and it was first-time administration of rosuvastatin. Therapy was corrected, the causes and effects of ADE are eliminated. The drugs without proven benefit and known drug interactions were cancelled. There were no clinical signs of bleeding after correction and the last INR was 2.54.

Combined using of "Multi-Drug Interaction Checker" and "Time-effect-drug administration" graphic allowed to detect causal relationship between ADE and drugs initiating it and then to make a rational decision right at the patient's home in a short time.

Keywords: polypharmacy, atrial fibrillation, warfarin, comorbidity, primary care.

For citation: Krasnov G.S., Kazancev I.V. Excessive Hypocoagulation in Therapy with Warfarin within Polypharmacy: Using online database Multi-Drug Interaction Checker and Graphic "Time-Effect-Drug Administration" to Eliminate Adverse Drug Event (Case Report). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):687-690. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-687-690

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

Received / Поступила: 01.06.2018

Accepted / Принята в печать: 25.06.2018

Введение

Наиболее распространенным нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий. Ее распространенность в мировой популяции составляет 1-2% [1]. Риск развития тромбозомболических осложнений диктует необходимость использования антитромботической терапии [2]. Варфарин, антагонист витамина К, является наиболее доступным антикоагулянтом на мировом рынке. По результатам канадского анализа «стоимость-эффективность» дополнительные траты на использование самой дешевой схемы, сопоставимой по эффективности с варфарином, составили 20797 долларов США [3]. Доступность варфарина определяет масштаб использования.

Использование антитромботической терапии может приводить к развитию геморрагических осложнений [4]. Алгоритмы действия при наличии малых кровотечений и повышении международного нормализованного отношения (МНО) описаны односторонне: они сконцентрированы на изменении дозы варфарина, или его отмене [5,6]. Сопутствующей терапии не уделяется должного внимания.

Полипрагмазия с позиции официальной медицины Российской Федерации – одновременное назначение 5 и более лекарственных средств (ЛС). По данным зарубежного исследования более 300 тыс амбулаторных карт частота полипрагмазии увеличилась от 11,4%

(1995 г.) до 20,8% (2010 г.) [7]. При использовании 5 и менее ЛС частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается – до 25% [7].

Эта работа рассматривает вопрос лекарственного взаимодействия у пациентки с коморбидностью, наблюдавшейся в Самарской городской клинической поликлинике №15. Представлен новый подход к регуляции гипокоагуляции у пациентов первичного звена, принимающих варфарин.

Анализ лекарственного взаимодействия производился на дому у пациентки с помощью двух инструментов: графика «время-эффект-назначения» и онлайн-базы данных по лекарственному взаимодействию.

График «время-эффект-назначения» был описан в пособии Д.А. Сычева «Полипрагмазия», где использовался для выявления связи между НЛР и назначениями врача [8]. График состоит из двух осей: ось абсцисс обозначает временные промежутки, ось ординат – величину исследуемого эффекта/прием препарата (рис. 1).

В этом же источнике отмечается наличие 4-х баз данных, посвященных лекарственному взаимодействию, из которых 2 находятся в свободном доступе: Multi-Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com>) и Drug Interactions Checker (<https://www.drugs.com>). В результате сравнения ин-

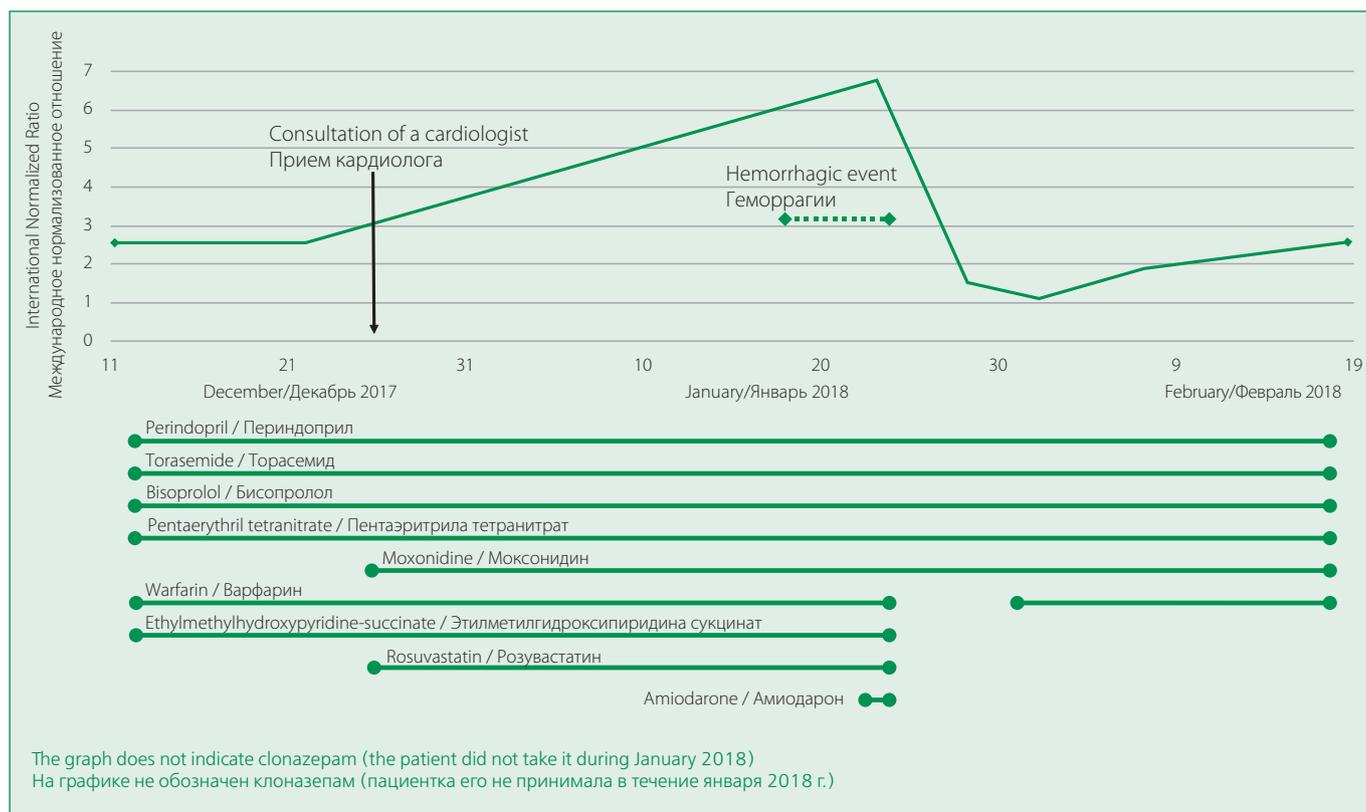


Figure 1. The graph "time-effect-drug administration" (period: Feb 11, 2017 - Feb 19, 2018)
Рисунок 1. График «время-эффект-назначения» (период: 11.12.2017-19.02.2018)

терфейсов для использования была выбрана база данных Multi-Drug Interaction Checker.

Клинический случай

Пациентка Е., 82 года, с длительным анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), фибрилляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП) 3Б стадии (клиренс креатинина 43,5 мл/мин). В 1992 г. пациентке проведена имплантация эктопического кардиостимулятора с заменой в 2008 г. На протяжении 2017 г. пациентка принимала по 1 таб варфарина 2,5 мг/сут, при этом МНО сохранялось в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0; МНО от 22.12.2017 – 2,50). На момент осмотра лист назначений включал 11 ЛС: бисопролол 10 мг, этилметилгидроксипиридина сукцинат 250 мг/сут, варфарин 2,5 мг, торасемид 2,5-5 мг, амлодипин 5 мг, периндоприл 5 мг, моксонидин 0,2 мг, розувастатин 10 мг, пентаэритрила тетранитрат 10 мг – при болях в сердце, амиодарон 200 мг – при ощущении перебоев в работе сердца, клоназепам 2 мг – при бессоннице. Пациентка была на приеме у кардиолога 25.12.2017, где ей впервые назначили розувастатин.

24.01.2018 в поликлинику поступило сообщение о том, что уровень МНО у пациентки составил 6,70. При осмотре пациентки на дому участковым терапевтом выявлены геморрагические высыпания в области предплечий, плеча, на икроножных мышцах, на лице, появившиеся, со слов пациентки, около 7 дней назад. На месте был построен график «время-эффект-назначения» (рис. 1). Терапевтом отмечена связь между

последним приемом у кардиолога и повышением МНО. Затем был произведен анализ назначений в электронной базе данных (табл. 1).

В ходе анализа назначений обнаружено 8 взаимодействий, 2 из которых могли повлиять на развитие геморрагических осложнений: варфарин+розувастатин, варфарин+амиодарон.

Согласно данным приложения амиодарон потенциально вносит больший вклад в развитие гипокоагуляции, но малое кровотечение начало развиваться до его приема. Скорее, причиной НЛР стало длительное применение розувастатина, а пациентка может являться носителем аллелей *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* или генотипа *AA* по полиморфному маркеру G3673A (обуславливают низкие дозы варфарина и нестабильность эффекта). В свою очередь прием амиодарона спровоцировал резкое повышение МНО (клинически пациентка не обнаружила изменений), что позволило сотрудникам поликлиники заметить НЛР.

Рекомендации. После проверки взаимодействия в Multi-Drug Interaction Checker пациентке дана рекомендация прекратить прием розувастатина и начать прием аторвастатина. После приема амиодарона рекомендовалось пропустить таблетку варфарина, в случае приема амиодарона более 1 дня – рекомендован звонок врачу. Варфарин был отменен на один день, назначена доза – 1/2 таблетки, далее производился подбор дозы. Пациентка боялась принимать лекарство, поэтому терапия варфарином начата с 7 дня после развития НЛР. Необходимая доза подобрана, пациентке обеспечено наблюдение на дому. Отменен этилметилгидроксипиридина сукцинат из-за отсут-

Table 1. The result of the patient' prescriptions analysis by Multi-Drug Interaction Checker (8 interactions were found)

Таблица 1. Результат анализа назначений у пациентки Е. с использованием Multi-Drug Interaction Checker (найдено 8 взаимодействий)

Взаимодействия	Описание
Серьезные (использовать альтернативу)	
Амиодарон+варфарин	Амиодарон повышает уровень варфарина, снижая интенсивность его метаболизма. Отменить или использовать альтернативу.
Требующие наблюдения	
Амиодарон+варфарин	Амиодарон повысит уровень или эффект варфарина, ингибируя цитохром CYP 2C9/10. Следует использовать с осторожностью/под контролем.
Розувастатин+варфарин	Розувастатин повышает эффект варфарина с помощью неспецифического взаимодействия. <i>Розувастатин ингибирует изоферменты семейства цитохромов CYP 2C9, которые участвуют в метаболизме варфарина.</i> Использовать с осторожностью/ под контролем.
Амиодарон+бисопролол	Фармакодинамический синергизм. Использовать с осторожностью/под контролем. Риск кардиотоксичности и брадикардии.
Периндоприл+торасемид	Фармакодинамический синергизм. Использовать с осторожностью/под контролем. Возможны внезапная гипотензия и почечная недостаточность.
Бисопролол+амлодипин	Бисопролол и амлодипин увеличивают блокаду антигипертензивных каналов. Модифицировать терапию/мониторинг.
Бисопролол+торасемид	Бисопролол повышает, а торасемид понижает концентрацию калия. Происхождение эффекта не понятно – требует наблюдения и осторожного применения.
Клоназепам+моксонидин	Клоназепам и моксонидин усиливают седативный эффект. Использовать с осторожностью/под контролем.

ствия данных о его влиянии на фармакологические параметры варфарина. Измерение МНО от 10.04.2018 – 2,54. За период наблюдения кровотечения не наблюдалось.

Обсуждение

В ходе разбора данного случая выяснилось, что комбинация розувастатина и амиодарона блокирует метаболизм варфарина. Путь выведения варфарина – почки. Можно сказать, что в развитие избыточной гипокоагуляции внесли вклад 2 фактора: лекарственное взаимодействие и ХБП.

Использование графика «время-эффект-назначения» и приложения позволило быстро выявить причинно-следственную связь и указанные взаимодействия. Продолжительность активного визита составила 35 мин.

Некоторые авторы подразделяют полипрагмазию на малую (одновременное назначение 2-4 ЛС), большую (5-9 ЛС) и чрезмерную (10 ЛС и более) [7]. У данной пациентки полипрагмазия считается чрезмерной – 11 ЛС. Такое количество препаратов является опасным. Врачу необходимо концентрироваться на назначениях коллег при ведении пациента и следить за количеством назначенных ЛС и их взаимодействием.

Ограничения к применению. Приложение «Multi-Drug Interaction Checker» требует знания английского языка и технологической «подкованности» пользова-

теля, также у врача не всегда имеется достаточное количество времени для проведения описанных манипуляций.

Заключение

Multi-Drug Interaction Checker – удобный инструмент для анализа причин и прогнозирования нежелательных лекарственных реакций в первичном звене здравоохранения. График «время-эффект-назначения» позволяет определить причинно-следственную связь между НЛР и их факторами развития. Комбинацию данных методов можно использовать при решении сложных клинических вопросов в первичном звене здравоохранения «у постели» пациента. Развитие НЛР можно предотвратить при предварительном анализе листа назначений в приложении Multi-Drug Interaction Checker.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору А.С. Шпигелю и члену-корреспонденту РАН, профессору, д.м.н. Д.А. Сычеву за оказанную поддержку, их труды и полезные рекомендации.

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. Filatov A.G., Tarashvili J.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2012;9:5-13. (In Russ.). [Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы Аритмологии*. 2012;9:5-13].
2. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P. et al. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Aterotromboz*. 2017;1:145-62. (In Russ) [Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. и др. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;1:145-62] doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130.
3. Coyle D., Coyle K., Cameron C. et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health*. 2013;16:498-506. doi: 10.1016/j.jval.2013.01.009.
4. Kropacheva E.S. Safety Of Longterm Therapy With Warfarin: Possibility Of Treatment Renewing After Hemorrhagic Complications. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(3):89-94. (In Russ.) [Кропачева Е.С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2009;5(3):89-94] doi:10.20996/1819-6446-2009-5-3-89-94.
5. Ansell J., Hirsh J., Jacobson A. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6):160-98. doi: 10.1378/chest.08-0670.
6. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;118:511-20.
7. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):83-94. doi:10.1517/14740338.2012.631910.
8. Sychev D.A. Polypharmacy in clinical practice: problems and decisions / tutorial. SPb.: CEP «Professija»; 2016. (In Russ.) [Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения/учебное пособие. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016.

About the Authors:

Gleb S. Krasnov – 6-Year Student, Medical Faculty, Samara State Medical University
Igor' V. Kazancev – MD, Therapist, Samara City Clinical Polyclinic N15

Сведения об авторах:

Краснов Глеб Сергеевич – студент 6-го курса, лечебный факультет, Самарский государственный медицинский университет
Казанцев Игорь Владимирович – врач-терапевт, Самарская городская клиническая поликлиника №15

Клиническое наблюдение: туберкулезный миоперикардит в практике врача кардиолога

Алена Игоревна Скрипка, Анна Витальевна Бучнева, Вера Владимировна Ванхин, Наталия Владимировна Лисянская, Виктория Васильевна Бабырэ, Павел Владимирович Сенчихин, Анастасия Андреевна Соколова, Дмитрий Александрович Напалков*, Виктор Викторович Фомин
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр. 4

Перикардит является проявлением многих инфекционных и неинфекционных заболеваний, это – основная сложность, с которой может столкнуться клиницист, поэтому нередко установить этиопатогенетическую природу процесса в кратчайшие сроки не представляется возможным. В статье приводится клиническое наблюдение пациента 53-х лет с пароксизмами фибрилляции предсердий, асимптомной фебрильной лихорадкой, артралгиями и признаками экссудативного перикардита. Данные симптомы манифестировали после перенесенной вирусной инфекции, а длительность заболевания до обращения к докторам факультетской терапевтической клиники Университетской клинической больницы №1 г. Москвы составила 8 мес. По результатам лабораторных тестов у пациента наблюдались признаки анемии, лейкопении, тромбоцитоза и повышения уровня антинуклеарных антител. Были рассмотрены следующие концепции этиопатогенеза: онкологический процесс с паранеопластическим синдромом, системное заболевание соединительной ткани, инфекционное заболевание, множественная миелома, которые в дальнейшем были исключены. Хронизация процесса в виде постепенной нормализации температуры и острофазовых показателей, изменения характера перикардита на констриктивный позволила клиницистам предположить туберкулезный характер перикардита, после получения положительных результатов T-SPOT и диаскин-теста пациенту было назначено противотуберкулезное лечение. После нескольких месяцев проведения противотуберкулезной терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента – нормализовалась температура, эпизоды артралгии не беспокоили, пароксизмы фибрилляции предсердий стали редкими. Таким образом, эмпирически и лабораторно был поставлен диагноз туберкулезного миоперикардита с атипичной манифестацией. Особенностью данного клинического случая является нетипичная клиническая картина и отсутствие первичного очага инфекции, что не позволило клиницистам поставить диагноз в короткие сроки.

Ключевые слова: туберкулезный перикардит, туберкулезный миокардит, фибрилляция предсердий, лихорадка неясного генеза.

Для цитирования: Скрипка А.И., Бучнева А.В., Ванхин В.В., Лисянская Н.В., Бабырэ В.В., Сенчихин П.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение: туберкулезный миоперикардит в практике врача кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):691-698. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-691-698

Clinical Case: Tuberculous Myopericarditis in the Cardiology Practice

Alena I. Skripka, Anna V. Buchneva, Vera V. Vankhin, Natalia V. Lisyanskaya, Victoria V. Babyre, Pavel V. Senchikhin, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov*, Viktor V. Fomin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435 Russia

Pericarditis is not enough researched and described in literature despite the emergence of a large quantity of up-to-date laboratory and instrumental methods of verification. The main problem is that pericarditis might be a sign of many infectious and non-infectious diseases. It is quite difficult to define the etiopathogenetic reason of process. The article presents a clinical observation of a 53 years old male patient with paroxysms of atrial flutter, non-symptomatic febrile fever, arthralgia and signs of exudative pericarditis, which were manifested after the acute viral infection. The symptoms have been lasting for 8 months before the patient's hospitalization. In lab tests anemia, leucopenia, increase level of platelets and increase antinuclear antibody level were found. Several conceptions were considered: cancer with paraneoplastic syndrome, systemic disease, infectious process, myeloma, which were subsequently excluded. Due to the fact that pericardial effusion may often be associated with tuberculosis Diaskin test and T-SPOT were performed and they appeared to be positive. After several months of antituberculous treatment temperature normalized, atrial flutter episodes and arthralgia diminished. So empirically and laboratory tuberculous pericarditis with atypical manifestation was confirmed. The particularity of this observation is a nontypical clinical picture and the absence of a primary focus of infection. That is why the clinicians could not define the diagnosis rapidly.

Key words: tuberculous pericarditis, tuberculous myocarditis, atrial flutter, fever of unknown origin.

For citation: Skripka A.I., Buchneva A.V., Vankhin V.V., Lisyanskaya N.V., Babyre V.V., Senchikhin P.V., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Clinical Case: Tuberculous Myopericarditis in the Cardiology Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):691-698. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-691-698

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

Received / Поступила: 05.06.2018

Accepted / Принята в печать: 06.09.2018

Клинический случай

Наблюдение, которое мы представляем ниже, начиналось как кардиологическое: у еще довольно молодого мужчины впервые манифестировали пароксизмы наджелудочковой аритмии. Однако в дальнейшем, с учетом «температурных свечек», не вписывавшихся в первоначальную концепцию, диагностический поиск оказался весьма необычным.

Пациент, 53 лет, с лихорадкой неясного генеза и пароксизмами трепетания предсердий, наблюдался и обследовался в поликлинике по месту жительства в течение 8 мес с целью выявления причины данных жалоб. Обращали на себя внимание хорошая переносимость лихорадки и частые самопроизвольно купирующиеся рецидивы трепетания предсердий, максимально до 2-3 в день.

Длительность заболевания до момента госпитализации в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского университета составила около 8 мес. Триггером послужила ОРВИ с последующим сохранением бронхитического синдрома (кашель со скудной мокротой) и субфебрильной температурой тела. Через 2 нед от начала заболевания присоединились оссалгии и артралгии мелких суставов, которые самопроизвольно купировались в течение 3 мес, а также манифестировала пароксизмальная аритмия. Поскольку продолжительность пароксизма была достаточно ко-

роткой и приступы купировались самопроизвольно, установить характер нарушений ритма удалось только спустя 4 мес после первого продолжительного пароксизма: на ЭКГ впервые было зарегистрировано трепетание предсердий, и впервые данный пароксизм был успешно купирован амиодароном. В дальнейшем попытка назначения β -адреноблокаторов не привела к хорошему контролю ритма: приступы учащенного ритмичного сердцебиения продолжали беспокоить по несколько раз в мес. Тогда же впервые было обращено внимание на появление жидкости в полости перикарда (до 300 мл), трактовка данной проблемы на тот момент была затруднительной (рис. 1).

В течение первых 3 мес наблюдения в анализах крови пациента отмечались нормохромная анемия (гемоглобин до 108 г/л), умеренная лейкопения (до 3,9 тыс в мкл), тромбоцитоз (до 420 тыс тромбоцитов в мкл), увеличение острофазовых показателей (СОЭ до 57 мм/час, уровня С-реактивного белка до 88,06 мг/л [норма <5 мг/л] и фибриногена до 5,7 г/л) и гиперурикемия (до 560 мкмоль/л), что позволяло врачам трактовать суставной синдром как проявление подагрического артрита.

Также следует отметить, что на догоспитальном этапе пациент не получал никакой систематической терапии, крайне редко использовал нестероидные противовоспалительные средства для снижения тем-

Complaints Жалобы	February Февраль	March Март	May Май	July Июль	September Сентябрь
Fever Лихорадка	ARVI ОРВИ				
Bronchitis syndrome Бронхитический синдром					
Ossalgia, arthralgia Оссалгии, артралгии					
Paroxysmal atrial flutter Пароксизмы трепетания предсердий			Verification of arrhythmia type Установлен характер аритмии	Pericardial effusion detection Выявление жидкости в полости перикарда	Current hospitalization Текущая госпитализация

ARVI – acute respiratory viral infection
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

Figure 1. Anamnesis of the patient's disease
Рисунок 1. Анамнез заболевания пациента

пературы тела или купирования болевого синдрома. Это можно объяснить тем, что пациент отмечал удовлетворительную переносимость лихорадки, а ведущей жалобой, с которой он обращался за медицинской помощью, была аритмия.

Спустя 7 мес от начала заболевания с очередным пароксизмом трепетания предсердий (рис. 2А) пациент был госпитализирован в УКБ №1 Сеченовского университета. На момент госпитализации температура тела пациента имела нормальные значения 36,7-36,8°C. Однако на следующий день после госпитализации было отмечено повышение температуры тела до 38°C. Изменений со стороны опорно-двигательного аппарата отмечено не было, объем движений во всех суставах был полностью сохранен, оссалгии и артралгии не беспокоили. Со стороны дыхательной и пищеварительной систем отклонений также не наблюдалось. Пароксизм трепетания предсердий был купирован в ОРИТ введением 400 мг амиодарона (рис. 2В), после чего пациент был переведен в терапевтическое отделение для проведения диагностического поиска.

В качестве диагностических концепций этиологии лихорадки неясного генеза рассматривалось несколько теорий: последовательно были исключены онкологический процесс, миеломная болезнь, инфекционный эндокардит, сепсис, амилоидоз.

Учитывая имеющиеся в анамнезе оссалгии и артралгии мелких суставов, эпизод подагрического артрита левого плюснефалангового сустава, наличие гиперурикемии, также рассматривалась концепция системного заболевания соединительной ткани. За исключением повышенного уровня антинуклеарного фактора (титр до 1:160) остальные показатели ревматологического профиля были в пределах референсных значений.

При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру значимых нарушений ритма и проводимости зарегистрировано не было. По данным эхокардиографии по-прежнему сохранялись признаки экссудативного перикардита. При проведении магнитной резонансной томографии (МРТ; рис. 3А) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ; рис. 3В, С) сердца и коронарных артерий с контрастным усилением помимо характерных для перикардита изменений выявлялись признаки повышенной трабекулярности верхушки левого желудочка. МСКТ органов грудной и брюшной полости патологических изменений не выявила.

На основании повышения титра антител к кардиомиоцитам и характерной симптоматики было заподозрено наличие миокардита инфекционно-иммунной этиологии. К данной гипотезе предрасполагала перенесенная ОРВИ, незадолго до манифестации аритмии и установившейся лихорадки. Вирусная этиология миокардита также была исключена на основании отсутствия антител к наиболее частым кардиотропным вирусным возбудителям.

В связи с частыми рецидивами трепетания предсердий пациент был консультирован аритмологом на предмет возможности проведения радиочастотной абляции, однако на фоне воспалительного процесса (имеющийся у пациента перикардит и миокардит) было решено временно воздержаться от оперативного вмешательства. В качестве антиаритмической терапии была выбрана комбинация амиодарона 200 мг и бисопролола 5 мг/сут.

За время наблюдения в клинике отмечалась нормализация температуры тела, снижение острофазовых показателей (СОЭ, С-реактивного белка, тромбоцитоз), а также по данным эхокардиографического исследования изменился характер перикардита –

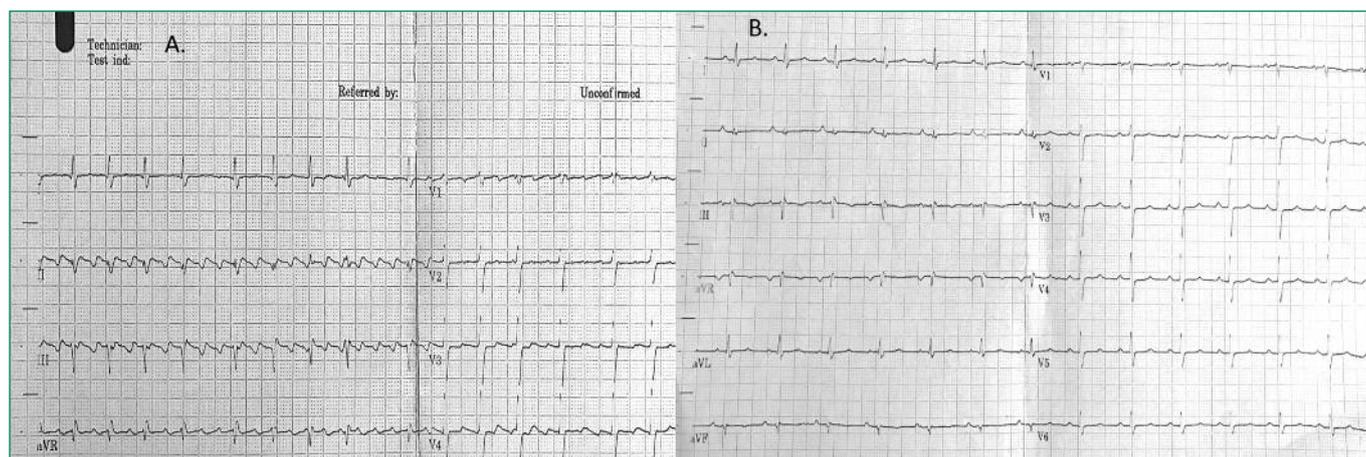


Figure 2. Patient's ECG: A. On admission to the intensive care unit (atrial flutter). B. After stopping paroxysm (sinus regular rhythm)

Рисунок 2. ЭКГ пациента: А. При поступлении в отделение интенсивной терапии (трепетание предсердий). В. После купирования пароксизма (синусовый регулярный ритм)

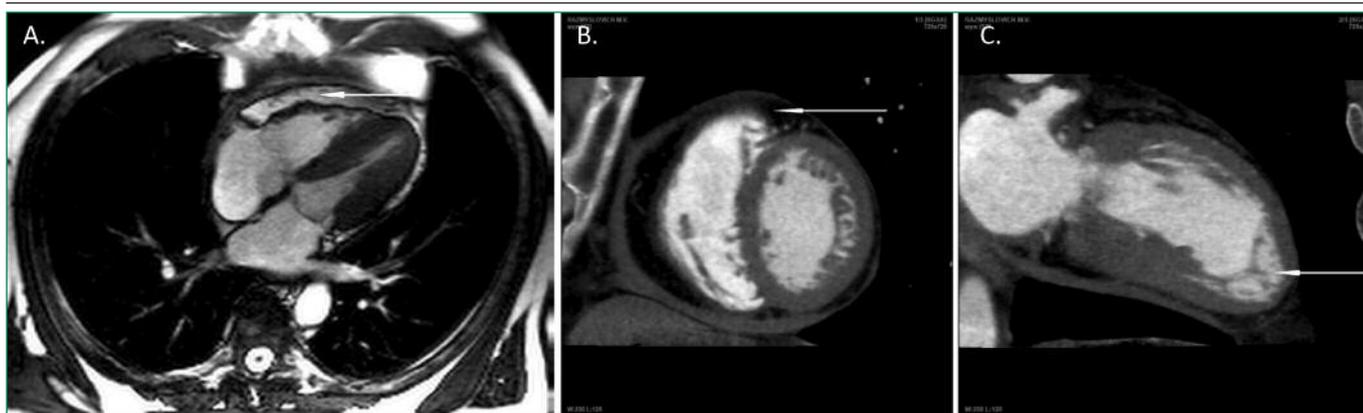


Figure 3. Cardiac magnetic resonance imaging (A) and multispiral computed tomography of the heart and coronary arteries (B, C) with contrast enhancement

Arrows indicate changes in the pericardium (MRI), as well as in the pericardium and myocardium (MSCT)

Рисунок 3. Магнитная резонансная томография сердца (А) и мультиспиральная компьютерная томография сердца и коронарных артерий (В, С) с контрастным усилением

Стрелки указывают на изменения в перикарде (МРТ), а также в перикарде и миокарде (МСКТ)

появились признаки констрикции, что говорило в пользу хронизации процесса и, вероятно, в пользу его туберкулезной этиологии, несмотря на отсутствие каких-либо первичных очагов процесса (рис. 4).

Пациент был консультирован фтизиатром. При проведении диаскин-теста была получена папула диаметром 19 мм, что было расценено как положительная реакция. Для уточнения диагноза был проведен тест T-SPOT (определение количества Т-клеток, продуцирующих интерферон-гамма в ответ на антигены *M. tuberculosis*), показавший положительный результат. На видеобронхоскопии в видимых отделах бронхов активных специфических изменений не выявлено, при исследовании бронхиального смыва методом люминесцентной микроскопии осадка кислотоустойчивые микобактерии обнаружены не были, ПЦР-диагностика не показала наличие ДНК *M. tuberculosis complex*. Несмотря на отсутствие однозначной уверенности в туберкулезном процессе и сомнительные результаты специфических тестов, была начата специфическая противотуберкулезная терапия изониазидом 0,6 г/сут, рифампицином 450 мг/сут, этамбутолом 1,2 г/сут и метилпреднизолоном 16 мг/сут. На фоне проводимого лечения частота пароксизмов трепетания предсердий постепенно уменьшилась до 1 раза в несколько месяцев, повышения температуры тела более не отмечалось. По данным МСКТ органов грудной клетки через 3 мес после начала специфической терапии визуализировались признаки экссудативного перикардита в фазе рассасывания, т.е. отмечалась положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 5). После 2 мес терапии в соответствии с рекомендациями ESC планировался переход на комбинацию изониазида и рифампицина (всего 6 мес терапии).

Обсуждение

Перикардиты относятся к числу недостаточно изученных и освещенных в литературе заболеваний сердечно-сосудистой системы, хотя следует отметить, что данная нозологическая форма представляет собой не совсем редкую патологию.

Большое влияние на представление о частоте перикардитов и вариантах их развития оказали новые диагностические возможности, а достижения иммунологии, вирусологии и микробиологии позволили расширить имеющиеся знания об этиологии и патогенезе болезней перикарда.

Сложность, с которой может столкнуться клиницист любой специальности, заключается в том, что перикардит является проявлением общего распространенного инфекционного или неинфекционного процесса. Клиническая симптоматика весьма разнообразна и зависит от течения перикардита (острое или хроническое), количества и характера жидкости в перикарде, наличия осложнений и, главным образом, от характера течения основного процесса (в описанном нами случае – туберкулезного) перикардита [1-4].

Довольно часто прижизненная диагностика осуществляется не в полном объеме, что, возможно, связано с большим разнообразием клинико-морфологических форм заболевания (экссудативный, констриктивный, фибринозный), причинных факторов, выраженностью симптомов. Почему же в случае с нашим пациентом от первичного обращения пациента к врачу до постановки окончательного клинического диагноза прошло достаточно много времени? Возможно, причина крылась в довольно нетипичной и скудной клинической картине (лихорадка и пароксизмы трепетания предсердий) и в отсутствии первичного туберкулезного очага.

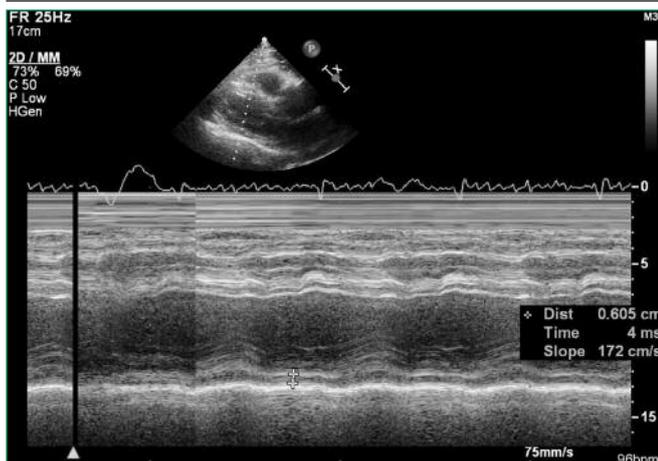


Figure 4. Echocardiography
Рисунок 4. Эхокардиографическое исследование



Figure 5. Multispiral computed tomography chest scans
(3 months after the start of anti-tuberculosis therapy)

The arrow indicates changes in the pericardium and myocardium and the transition of exudative pericarditis to constrictive

Рисунок 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (через 3 мес после начала специфической терапии)
Стрелка указывает на изменения в перикарде и миокарде и переход экссудативного перикардита в констриктивный

Туберкулезная этиология перикардита выявляется в 4% от общего числа случаев заболевания по данным ESC (2015) [5]. Отсутствие первичного очага в легких у нашего пациента во многом усложнило диагностический поиск. По статистике, приводимой в исследовании на базе клиники фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, перикардит туберкулезной

этиологии наблюдался при первичном туберкулезе в 20 случаях (18,5%), а при его вторичных формах – в 88 (81,5%) случаях. Также есть данные, что такая редкая форма, как изолированный туберкулезный перикардит (по сообщениям Т.Ю. Цыгиной), была зафиксирована в 2 из 12 клинических наблюдений [6].

Следует отметить, что туберкулезный перикардит очень быстро эволюционирует в констриктивную форму: частота возникновения констриктивного рубцевания составляет около 50% у пациентов, не получающих терапию, и у 17-40% у пациентов, получающих эффективную противотуберкулезную химиотерапию (в том числе, рифампицин) [7]. У нашего пациента также отмечалась тенденция к быстрой хронизации и появлению начальных признаков констрикции.

Что касается временного промежутка между дебютом активной туберкулезной инфекции и возникновением констриктивного перикардита, четкую закономерность проследить довольно сложно; симптомы заболевания возникают гораздо позже дебюта и активного течения туберкулеза, например, легких. Крайне редко констриктивный перикардит сопутствует активному туберкулезному процессу, хотя такие случаи описаны. Так, в Тайване у 63-летнего мужчины заключение о туберкулезе легких было сделано после диагностики констриктивного перикардита. Обращает на себя внимание полное отсутствие специфических для туберкулеза легких симптомов (кашель, боль или дискомфорт в грудной клетке, лихорадка, потеря веса или одышка) на фоне нарастания отеков [7]. Диагностика констриктивного перикардита в этом случае основывалась на данных компьютерной томографии и эхокардиографии, а однозначно этиологию заболевания удалось установить только после проведения биопсии сердечной мышцы.

В противоположность предыдущему клиническому случаю Gary Tse в 2015 г. было описано наблюдение 77-летнего пациента с активно протекающим туберкулезом легких при полном отсутствии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и наличия у больного лишь прогрессирующей одышки. В ходе проведенных исследований, включавших эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию, морфологическое исследование перикарда, был установлен диагноз констриктивного перикардита туберкулезной этиологии [8].

Razia Aftab и соавт. описали историю заболевания 42-летней женщины, которая предъявляла жалобы на аритмию, приступы удушья, сухой кашель в течение нескольких мес, который она купировала с помощью «сиропа от кашля» или сальбутамола. Кожный туберкулиновый тест дал слабоположительный результат, в то время как исследование мокроты – отрицательный. При рентгенографии грудной клетки определялось не-

специфическое затемнение в средней и нижней доле правого легкого без очевидной кальцификации. Пациентка скончалась по дороге в госпиталь после тяжелого приступа аритмии, и только на аутопсии в ткани сердца были выявлены множественные гранулемы с казеозным некрозом [9]. Вероятнее всего, аритмия в данном клиническом случае возникла вследствие воспалительных и деструктивных изменений различных слоев сердца: как проводящей системы, так и кардиомиоцитов. Являясь довольно редко встречающейся жалобой у пациентов с туберкулезным перикардитом, аритмия не натолкнула специалистов на мысль о том, что ее причиной может быть патология сердца инфекционной природы. У данной пациентки также не было признаков и симптомов правожелудочковой недостаточности, что осложнило диагностический поиск.

Обратимся к клиническим случаям, в которых аритмия встречается в качестве ведущего симптома. 39-летний ВИЧ-инфицированный мужчина, поступивший в Медицинский центр ветеранов Хьюстона, жаловался на сухой кашель, одышку, боли в грудной клетке, потерю веса, повышение температуры тела. В ходе обследования была выявлена аритмия и объемный перикардальный выпот. Исследование жидкости выпота не подтвердило наличия кислотоустойчивых бактерий, тогда как на биопсии перикарда были обнаружены казеозные специфические гранулемы с последующим ростом *M. tuberculosis* на среде BACTEC 13AC [10]. Еще в одном клиническом наблюдении 62-летняя женщина была госпитализирована в клинику в связи с тахикардией и лихорадкой. В процессе обследования был диагностирован перикардальный выпот и гепатоспленомегалия. Туберкулиновая проба оказалась негативной, а микроскопия мокроты не выявила наличие туберкулезной палочки. Геморрагический характер перикардального выпота, а также системность течения заболевания позволили поставить диагноз туберкулеза и назначить специфическую терапию с хорошим клиническим эффектом [11].

Также был описан случай пациента 25 лет, госпитализированного с жалобами на одышку, сердцебиение, продуктивный кашель с отхождением гнойной мокроты, боль в грудной клетке, лихорадку и недомогание в течение последних 20 дней. На ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений около 170 уд/мин. Признаки очагового поражения легких и лимфаденопатии отсутствовали. В связи с развившейся тампонадой сердца было проведено оперативное лечение. В биоптате перикарда и в перикардальной жидкости была обнаружена *Mycobacterium tuberculosis*, однако противотуберкулезная терапия была начата еще до установления этиологического диагноза. Обращает на себя внимание тот факт, что туберкулиновая кожная

проба была отрицательна. Пациент имел хороший ответ на терапию и был выписан через 20 дней после операции [12].

Еще в одной публикации 2014 г. приводится описание 2-х клинических случаев, когда туберкулезный миокардит также манифестировал учащенным сердцебиением и неспецифическими болями в грудной клетке. На ЭКГ было зафиксировано нарушение ритма сердца в виде желудочковой тахикардии. При лабораторном исследовании был выявлен повышенный уровень тропонина I при отсутствии гемодинамически значимых изменений по данным коронароангиографии. Примечательным является плохой ответ аритмии на стандартную антиаритмическую терапию в обоих случаях, и только начало противотуберкулезной химиотерапии способствовало клиническому улучшению [13].

При туберкулезной инфекции миокард затрагивается достаточно редко – в 0,24-0,28% случаев по результатам аутопсии [14].

Клиническая картина миокардита, вызванного *M. tuberculosis*, не отличается от миокардита другой этиологии и проявляется разнообразными симптомами, в том числе – лихорадкой, слабостью, нарушением ритма сердца. При этом аритмия не является характерным симптомом для изолированного туберкулезного перикардита [15, 16], но при миокардите он встречается достаточно часто [17]. В литературе описано развитие блокады правой ножки пучка Гиса [18], полной атриовентрикулярной блокады [19], эктопического желудочкового ритма [20-22] при туберкулезном миокардите.

В 2011 г. группой врачей из города Лейпциг был описан случай 73-летнего пациента, в детстве перенесшего туберкулез, который обратился с жалобами на одышку. Из анамнеза известно, что пациент продолжительное время страдал фибрилляцией предсердий, хронической болезнью почек 3А стадии, и перенес имплантацию водителя ритма по поводу эпизодов полной атриовентрикулярной блокады. При обследовании были выявлены значительный плевральный выпот и асцит. При проведении эхокардиографии был диагностирован констриктивный перикардит, предположительно, туберкулезной этиологии.

Не следует забывать, что нарушение ритма и перикардит могут быть следствием разнообразных, этиологически и патогенетически не связанных заболеваний. Дифференцировать такое состояние можно, в основном, по эффективности противотуберкулезной терапии, однако даже после этиотропного лечения нарушения ритма могут остаться у человека на всю жизнь [23].

Ведение пациента с аритмиями на фоне туберкулезного миоперикардита сопряжено с разными труд-

ностями. Помимо того, что данная патология встречается редко, и клинический опыт по ведению таких пациентов пока отсутствует, нарушения сердечного ритма при этом часто бывают резистентными к проводимой терапии. Так, в случае, описанном Khurana и соавт., пациенту с рефрактерной к медикаментозному лечению нарушений ритма сердца был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор [22], а пациенту, описанному M.P. Gautan, была проведена электрическая кардиоверсия [21].

Во всех представленных в литературе клинических ситуациях в соответствии с рекомендациями ESC 2015 г. [5] в отношении сердечных аритмий на фоне туберкулезного перикардита врачи придерживались одинаковой стратегии: комбинация противотуберкулезной терапии и антиаритмических препаратов.

В случае с нашим пациентом, благодаря поставленному диагнозу и своевременно начатому под наблюдением фтизиатра специфическому лечению, удалось предотвратить развитие констриктивного перикардита, и течение заболевания можно характеризовать как благоприятное. Также продолжена антиаритмическая терапия амиодароном в поддерживающей дозе 200 мг/сут. Несмотря на существенное уменьшение частоты пароксизмов трепетания предсердий, обсуждался вопрос о проведении радиочастотной абляции после полной регрессии воспалительного процесса в миокарде и перикарде по данным иммунологического анализа крови и визуализационной динамики по данным МРТ/МСКТ сердца. Тем не менее, можно ожидать и самопроизвольного исчез-

новения пароксизмов после успешного лечения специфического процесса, как это было описано в случае Khurana и соавт. [22].

Заключение

Туберкулез является не частой, но вполне вероятной причиной развития миоперикардита, который может также спровоцировать манифестацию сердечных аритмий. Данный клинический случай представляется нам интересным из-за атипичной клинической картины и отсутствия первичного очага инфекции, что не позволило клиницистам в ближайшие мес от начала заболевания установить этиопатогенетическую природу заболевания. Следует отметить, что отрицательные или сомнительные результаты тестов (как в случае с нашим пациентом) вовсе не исключают диагноза «туберкулез». Специфическое противотуберкулезное лечение дает положительный клинический эффект в виде рассасывания экссудата, уменьшения частоты приступов аритмии, нормализации температуры тела. На сегодняшний день в литературе описаны лишь единичные клинические случаи туберкулезного перикардита, что требует кумуляции данных и создания регистров пациентов.

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

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

References / Литература

1. Sagristà-Sauleda J., Permyer-Miralda G., Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten-year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(4):724-8. doi:10.1016/0735-1097(88)90203-3.
2. Choi H.O., Song J.M., Shim T.S., et al. Prognostic Value of Initial Echocardiographic Features in Patients with Tuberculous Pericarditis. *Korean Circ J.* 2010;40(8):377-86. doi:10.4070/kcj.2010.40.8.377.
3. Suwan P.K., Potjalongsilp S. Predictors of constrictive pericarditis after tuberculous pericarditis. *Br Heart J.* 1995;73:187-9. doi:10.1136/hrt.73.2.187.
4. Strang J.I.G. Tuberculous pericarditis in Transkei. *Clinical Cardiology.* 1984;7(12):667-70. doi:10.1002/clc.4960071208.
5. Adler Y., Charron P., Imazio M., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
6. Tsygina T.U., Oblogina L.I., Repin E.S., et al. Pericarditis in the practice of phthisiatrists. *Bulletin of the Ivanovo Academy of Medicine.* 2007;12(3-4):132-3. (In Russ.) [Цыгина Т.Ю., Облогина Л.И., Репин Е.С. и др. Перикардит в практике фтизиатров. Бюллетень Ивановской Медицинской Академии. 2007;12(3-4):132-3].
7. Liu Y.W., Tsai H.R., Li W.H., et al. Tuberculous constrictive pericarditis with concurrent active pulmonary tuberculosis infection: a case report. *Cases Journal.* 2009;2:7010. doi:10.1186/1757-1626-2-7010.
8. Tse G., Ali A., Alpendurada F., et al. Tuberculous Constrictive Pericarditis. *Res Cardiovasc Med.* 2015;4(4):e29614. doi:10.5812/cardiomed.29614.
9. Razia A. Can Tuberculosis Still Act as a Hidden Killer? *Int J Health Sci (Qassim).* 2007;1(1):127-8.
10. Trautner B.W., Darouiche R.O. Tuberculous Pericarditis: Optimal Diagnosis and Management. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33:954-61. doi:10.1086/322621.
11. Gültekin F., Bakici M.Z., Elaldi N., Bakir M. Tuberculous Pericarditis: A Report of Three Cases. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(2):142-5. doi:10.1185/0300799039117053.
12. Metaxas E.I., Kotsifas K., Tatsis G., et al. Tuberculous pericarditis: Three cases and brief review. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2010;73:44-50. doi:10.4081/monaldi.2010.312.
13. Farah Z., Beasley V.E., Berry M., et al. Two cases of culture proven *Mycobacterium tuberculosis* presenting with a broad-complex tachycardia and non-caseating granulomas. *Respiratory Medicine Case Reports.* 2014;12:41-3. doi:10.1016/j.rmcr.2013.10.003.
14. Batra R., Trehan V., Salivan R., et al. Antemortem diagnosis of cardiac tuberculoma. *Indian Heart J.* 1998;50:87-9.
15. Harvey A.M., Whitehill M.R. Tuberculous pericarditis. *Medicine.* 1937;16:45-94.
16. Syed FF, Mayosi B.M. A modern approach to tuberculous pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(3):218-36. doi:10.1016/j.pcad.2007.03.002.
17. Mutyaba A.K., Ntsekhe M. Tuberculosis and the Heart. *Cardiol Clin.* 2017;35(1):135-44. doi:10.1016/j.ccl.2016.08.007.
18. Cowley A., Dobson L., Kurian J., Saunderson C. Acute myocarditis secondary to cardiac tuberculosis: a case report. *Echo Research and Practice.* 2017;4(3):K25-K29. doi:10.1530/ERP-17-0024.
19. Menon T.B., Rao C.K. Tuberculosis of the Myocardium Causing Complete Heart Block. *Am J Pathol.* 1945;21(6):1193-7.
20. Everett R.J., Sheppard M.N., Lefroy D.C. Chest Pain and Palpitations. Taking a Closer Look. *Circulation.* 2013;128:271-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001318
21. Gautam M.P., Sogunuru G., Subramanyam G., Viswanath R.C. Tuberculous myocarditis presenting as a refractory ventricular tachycardia of biventricular origin. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal.* 2011;7(2):60-6. doi:10.3126/jcmsn.v7i2.6686.
22. Khurana R., Shalhoub J., Verma A., et al. Tubercular Myocarditis Presenting with Ventricular Tachycardia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(3):169-174. doi:10.1038/ncpcardio.1111.
23. Kozarez I., Schuler G., Desch S. Constrictive pericarditis after tuberculosis in adolescence. *Grand Rounds.* 2018;11:111-14. doi:10.1102/1470-5206.2011.0025.

About the Authors:

Alena I. Skripka – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy N1, Medical Faculty, Sechenov University

Anna V. Buchneva – 6-th Year Student, Sechenov University

Vera V. Vankhin – 5-th Year Student, Sechenov University

Natalia V. Lisyanskaya – 5-th Year Student, Sechenov

University International School, Science and Technology

Park for Biomedicine, Sechenov University

Victoria V. Babyre – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty

Therapy N1, Medical Faculty, Sechenov University

Pavel V. Senchikhin – MD, PhD, Associate Professor,

Chair of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery,

Sechenov University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty

Therapy N1, Medical Faculty, Sechenov University

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty

Therapy N1, Medical Faculty, Sechenov University

Viktor V. Fomin – MD, PhD, Professor, Corresponding Member

of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty

Therapy N1, Medical Faculty, Sechenov University

Сведения об авторах:

Скрипка Алена Игоревна – аспирант, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский университет

Бучнева Анна Витальевна – студентка 6 курса, лечебный факультет, Сеченовский университет

Ванхин Вера Владимировна – студентка 5 курса, лечебный факультет, Сеченовский университет

Лисянская Наталия Владимировна – студентка 5 курса,

Международная школа «Медицина будущего»,

Научно-технологический парк биомедицины,

Сеченовский университет

Бабырэ Виктория Васильевна – к.м.н., ассистент, кафедра

факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский

университет

Сенчихин Павел Владимирович – к.м.н., доцент, кафедра

фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Сеченовский

университет

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент,

кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет,

Сеченовский университет

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор,

кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет,

Сеченовский университет

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор,

член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1,

лечебный факультет, Сеченовский университет

Фармакогенетические и клинические предикторы низкой эффективности клопидогрела у пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: описание клинического случая

Мария Александровна Андреевна^{1*}, Карин Бадавиевич Мирзаев¹,
Дмитрий Алексеевич Сычев¹, Кристина Анатольевна Рыжикова¹,
Александр Владимирович Покровский², Александр Феликсович Харазов²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Институт хирургии им. А. В. Вишневского
Россия, 117997, Москва, Большая Серпуховская ул., 27

Рассмотренный клинический случай сочетания мультифокального атеросклеротического поражения сосудистого русла с сахарным диабетом 2 типа и фиброзом печени демонстрирует сочетание поливалентных факторов риска резистентности к дезагрегантной терапии клопидогрелом. Снижение эффективности продолжительной терапии ингибитором P2Y₁₂ клинически проявлялось повторными тромботическими событиями и подтверждено лабораторно с применением тест-системы VerifyNow P2Y₁₂ Assay в виде низкого процента ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Нами установлены вероятные генетические предикторы снижения эффективности антиагрегантной терапии у данного пациента, а именно – носительство полиморфных маркеров генов *ABCB1 CT*, *CES1 CA* и *CYP3A4*22 CT*, определяющих снижение абсорбции, избыточный гидролиз препарата и снижение активности изоферментов и транспортеров, что приводит к нарушению процесса образования активного метаболита клопидогрела. Продемонстрирован потенциальный вклад печеночной дисфункции в снижение антиагрегантного эффекта ингибитора P2Y₁₂. Также рассмотрен вариант лекарственного взаимодействия клопидогрела и ингибитора/субстрата P450 CYP2C19 – омепразола, сопровождающегося снижением эффективности дезагрегантной терапии.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, фармакогенетика, клопидогрел, ингибитор P2Y₁₂, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, CES1.

Для цитирования: Андреевна М.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Рыжикова К.А., Покровский А.В., Харазов А.Ф. Фармакогенетические и клинические предикторы низкой эффективности клопидогрела у пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: описание клинического случая. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):699-702. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-699-702

Pharmacogenetic and Clinical Predictors of Clopidogrel Insufficiency in a Patient with Atherosclerosis Obliterans of the Lower Extremities: Clinical Case

Maria A. Andreyanova^{1*}, Karin B. Mirzaev¹, Dmitry A. Sychev¹, Kristina A. Ryzhikova¹, Alexander V. Pokrovsky², Alexander F. Kharazov²

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

² A.V. Vishnevsky Institute of Surgery
Bolshaya Serpuhovskaya ul. 27, Moscow, 117997 Russia

The considered clinical case of combination of multifocal atherosclerotic vascular lesion with type 2 diabetes mellitus and liver fibrosis demonstrates a combination of polyvalent risk factors for resistance to antiplatelet therapy with clopidogrel. The decrease in the effectiveness of prolonged therapy with P2Y₁₂ inhibitor was clinically manifested by repeated thrombotic events and was confirmed by laboratorial VerifyNow P2Y₁₂ Assay test system as a low percentage of inhibition of ADP-induced platelet aggregation. We established probable genetic predictors of the decrease in the effectiveness of antiplatelet therapy in this patient, namely, the carriage of polymorphic markers of the *ABCB1 CT*, *CES1 CA* and *CYP3A4*22 CT* genes that determine the decrease in absorption, excessive hydrolysis of the drug and reduced activity of isoenzymes and transporters, that leads to disorders of active clopidogrel metabolite formation. A potential contribution of hepatic dysfunction to reduction in antiaggregant effect of P2Y₁₂ inhibitor was demonstrated. Variant of drug interaction of clopidogrel and an inhibitor/substrate of P450 CYP2C19 – omeprazole, accompanied by a decrease in the effectiveness of antiplatelet therapy, was also considered.

Keywords: atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, pharmacogenetics, clopidogrel, P2Y₁₂ inhibitor, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, CES1.

For citation: Andreyanova M.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A., Ryzhikova K.A., Pokrovsky A.V., Kharazov A.F. Pharmacogenetic and Clinical Predictors of Clopidogrel Insufficiency in a Patient with Atherosclerosis Obliterans of the Lower Extremities: Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):699-702. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-699-702

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

Received / Поступила: 07.06.2018

Accepted / Принята в печать: 08.10.2018

Введение

Атеросклероз артерий нижних конечностей представляет глобальную проблему в связи с высокой распространенностью в популяции (до 12%) и сочетанием с множественной сопутствующей соматической патологией, в том числе, с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом 2 типа [1,2]. Основу патогенетической терапии облитерирующих заболеваний артерий составляют антиагрегантные препараты, которые служат для замедления прогрессирования атеросклероза, снижения частоты рестенозов, больших ампутаций и кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и смерть (IA) [2].

Как было показано, полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и белки-переносчики клопидогрела, включая *CYP2C19*2 (681G>A)*, *CYP2C19*3 (636G>A)*, *CYP2C19*17 (C-806T)*, *ABCB1 (C3435T)*, *CES1 (C-33A,rs2244613)*, *CYP3A5 (A6986G)*, *CYP3A4*22 C>T intron 6*, могут оказывать влияние на активность соответствующих кодируемых соединений, что приводит к нарушению образования активных метаболитов клопидогрела [3-5] и сопровождается высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (OPT) [5,6]. Высокая OPT (VerifyNow PRU > 208) достоверно ассоциирована с повышением риска тромбозов и рестенозов.

Клинический случай

Пациент А., 55 лет, поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИХВ им. Вишневского 15.06.2017 г. с жалобами на перемежающую хромоту (дистанция безболевого ходьбы – 100 м в летнее время года, 40 м – в зимнее), ощущение онемения и парестезии в нижних конечностях. Из анамнеза известно, что в 2010 г. впервые возникли боли в нижних конечностях при физической нагрузке (ходьба на расстояние более 300 м). За медицинской помощью не обращался до 2012 г., когда в ходе обследования (ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, коронароангиография) был диагностирован мультифокальный атеросклероз с поражением брахиоцефальных артерий, многососудистым поражением коронарных артерий, артерий нижних конечностей. В течение последующих трех лет получал медикаментозную терапию (деагрегантные, гиполипидемические препараты, ангиопротекторы, метаболические средства) без значимого клинического эффекта. В 2015 г. в связи с сокращением дистанции безболевого ходьбы до 20 м выполнено наружноподвздошно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава справа реверсированной аутовеной. Со времени оперативного вмешательства постоянно принимает клопидо-

грел 75 мг/сут. С целью динамического контроля с интервалом в 6 мес выполнялось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей. По данным исследования от 19.06.2017 визуализировано атеросклеротическое поражение аорты, подвздошных артерий и артерий нижних конечностей, справа – состояние после бедренно-подколенного протезирования выше щели коленного сустава аутовеной со стенозом аутовены в области проксимального анастомоза более 75%. По данным ангиографии артерий нижних конечностей от 20.06.2017: справа – стеноз проксимального анастомоза аутовенозного шунта общей бедренной артерии составил 90%. В отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИХ им. Вишневского 20.06.2017 под местной анестезией выполнено эндоваскулярное вмешательство: стентирование проксимального анастомоза аутовенозного шунта общей бедренной артерии справа стентом SCUBA 6,0×30 мм. После вмешательства сохраняется ишемия левой нижней конечности 2б стадии. Дистанция безболевого ходьбы составляет 200 м. Графическое отображение анамнеза заболевания представлено на рис. 1.

Коморбидность пациента обусловлена наличием сопутствующих заболеваний: сахарного диабета 2 типа (диагностирован в 2012 г.), многососудистого поражения коронарного русла, гипертонической болезни, церебрального атеросклероза, хронического вирусного гепатита «С» с эластометрическими признаками фиброза печени после курса интерферонотерапии в 2014 г.

Пациент подписал информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Status localis: нижние конечности прохладные, болевая и температурная чувствительность снижены. Пульсация артерий тыла стоп резко ослаблена на обеих конечностях, справа – более четкая. На правой нижней конечности от уровня паха до нижней трети голени наложена асептическая повязка. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) справа=0,96, ЛПИ слева=0,77.

Самочувствие больного оценено с применением визуальной аналоговой шкалы, и составляет 60 баллов. Лабораторные данные: умеренный лейкоцитоз ($9,63 \times 10^9$ /л), ускорение СОЭ до 23 мм/ч, гиперфибриногенемия 4,2 г/л, гипергликемия (8,23 ммоль/л), дислипидемия, азотемия (креатинин 122 мкмоль/л, мочевины 6,15 мкмоль/л), цитолиз (АСТ 42 Е/л, АЛТ 64 Е/л).

Таким образом, с учетом анамнестических, объективных и параклинических данных установлен клинический диагноз: мультифокальный атеросклероз. Стеноз брахиоцефальных артерий. Стентирование правой внутренней сонной артерии, каротидная эндартерэктомия слева (2013 г.). ИБС: коронарный ате-

Predictors of Clopidogrel Insufficiency
Предикторы низкой эффективности клопидогрела

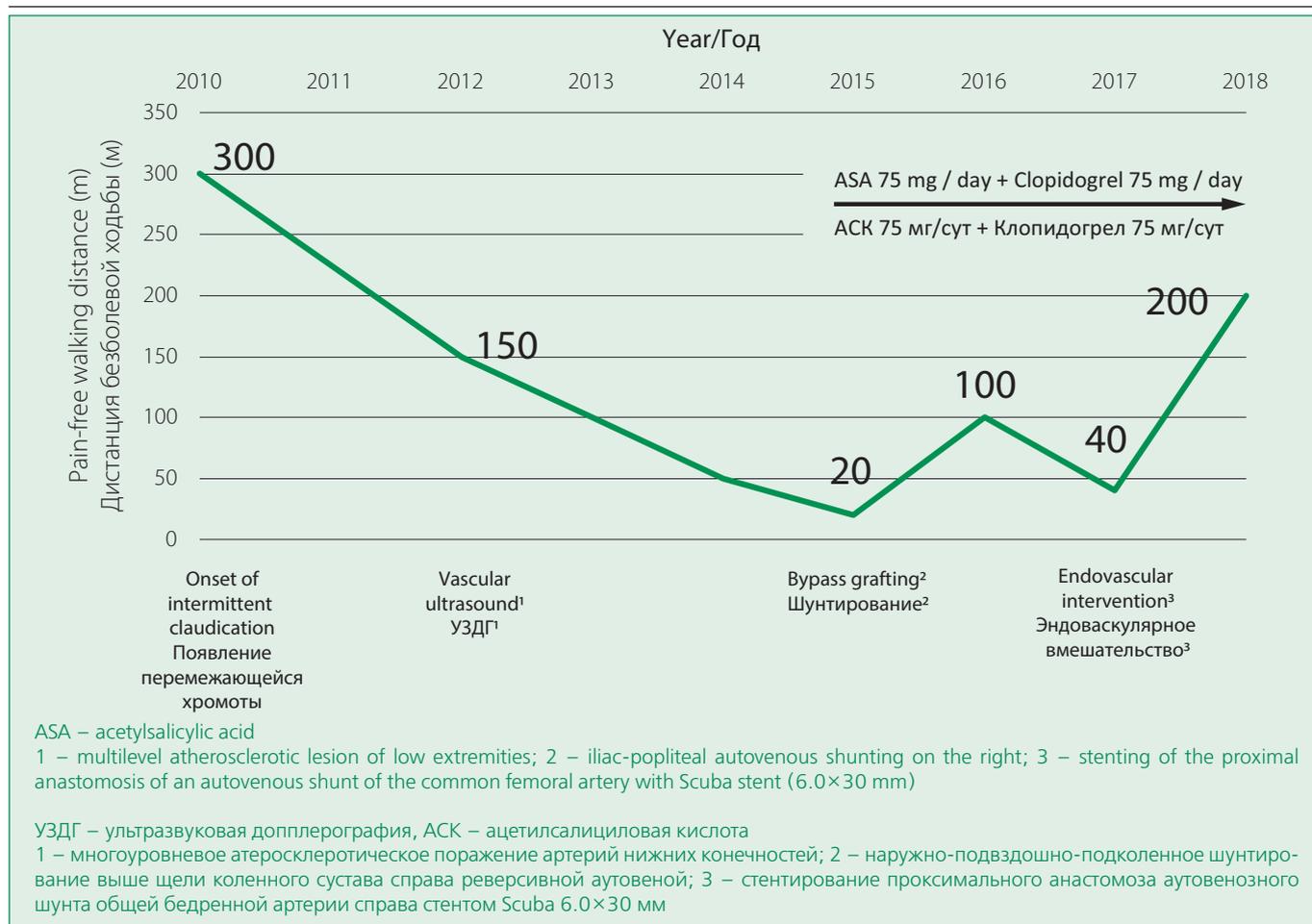


Figure 1. Anamnesis of the disease
Рисунок 1. Анамнез заболевания

роосклероз. Безболевогой ишемия миокарда. Нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии 2 градации по Lown. Маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, заднебоковой ветви 1, заднебоковой ветви 2 (2013 г.), чрескожное коронарное вмешательство со стентированием огибающей ветви, ветви тупого края и правой коронарной артерии (в 2016 и 2017 гг.). Гипертоническая болезнь III стадии, достигнутая степень АГ 1, риск ССО 4 (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность I стадии. Ожирение 1 степени (индекс массы тела 30,7 кг/м²). Хроническая болезнь почек 3а стадии сложного генеза (скорость клубочковой фильтрации 57 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI). Атеросклероз артерий нижних конечностей, наружноподвздошно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава справа реверсированной аутовеной (2015 г.). Стеноз аутовены в области проксимального анастомоза более 75%. Стентирование проксимального анастомоза аутовенозного шунта общей бедренной артерии справа стентом SCUBA 6,0×30 мм 20.06.2017 г. Хроническая ишемия нижних конечностей IIб стадии. Сахарный диабет 2 типа, целевого уровня НвА1с < 7,5%, субкомпенсация. Хро-

нический вирусный гепатит С, состояние после интерферонотерапии, минимальной активности с исходом в умеренно выраженный фиброз печени.

Пациент получает двойную дезагрегантную терапию препаратом ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут и оригинальным препаратом клопидогрела в дозе 75 мг/сут. По поводу сопутствующей патологии осуществляется терапия следующими лекарственными средствами: соталола гидрохлорид 40 мг/сут, лозартан 50 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут, омега-3 20 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, вилдаглиптин 50 мг/сут.

Пациенту проведена оценка ОПТ на фоне дезагрегантной терапии ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов клопидогрелом с использованием устройства VerifyNow P2Y₁₂ Assay (США). При исследовании агрегации тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом от 21.06.2017 г.: PRU (Platelet Reactivity Units)=156, PI (platelet inhibition)=12% – отсутствие высокого риска тромботических осложнений при относительно невысоком проценте ингибирования агрегации тромбоцитов. Было выполнено генотипирование с использованием CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) методом полимеразной-цепной реакции в реальном времени (Real-Time

PCR) по следующим полиморфным маркерам: CYP2C19*2 (681G>A), CYP2C19*3 (636G>A), CYP2C19*17 (C-806T), ABCB1 (C3435T), CES1 (C-33A,rs2244613), CYP3A5 (A6986G), CYP3A4*22 C>T intron 6. Фармакогенетическое исследование представлялось актуальным в связи с наличием у коморбидного пациента с многососудистым поражением и множественными факторами риска сердечно-сосудистых событий рецидивирующих тромбозов и случаями рестенозов на фоне рациональной дезагрегантной терапии, а также наличием печеночной дисфункции.

По результатам фармакогенетического тестирования выявлено носительство следующих генотипов: CYP2C19*2 (681G>A) GG, CYP2C19*3 (636G>A) GG, CYP2C19*17 (C-806T) CT, ABCB1 (C3435T) CT, CES1 (C-33A, rs2244613) CA, CYP3A5 (A6986G) GG, CYP3A4*22 C>T intron 6 CT.

Заключение

Представленный пациент с мультифокальным атеросклеротическим поражением артериального русла, сахарным диабетом 2 типа и фиброзом печени продемонстрировал невысокий процент ингибирования агрегации тромбоцитов (12% по данным VerifyNow) и, как следствие, повторные тромботические события на фоне терапии оригинальным препаратом клопидогрела в дозе 75 мг/сут. Нами установлены вероятные генетические предикторы снижения эффектив-

ности антиагрегантной терапии ингибитором P2Y₁₂, а именно – носительство полиморфизмов генов ABCB1 CT, CES1 CA и CYP3A4*22 CT, определяющих снижение абсорбции, избыточный гидролиз препарата, нарушения транспорта продуктов метаболизма клопидогрела и снижение эффективности окисления 2-оксоклопидогрела в цис-тиоловый метаболит. Показан потенциальный вклад печеночной дисфункции в снижении активности оригинального клопидогрела путем нарушения окислительных процессов в печени, также рассмотрен вариант межлекарственного взаимодействия ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и ингибитора P450 CYP2C19 – омепразола, сопровождающегося снижением эффективности дезагрегантной терапии. Исследование не предполагало активного медикаментозного вмешательства, однако в качестве варианта интенсификации терапии, с учетом вышеизложенных факторов, возможно рассмотрение вопроса о применении тикагрелора у данного пациента с последующей оценкой эффективности посредством агрегометрии.

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. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
2. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465-1508. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.008.
3. Diaz-Villamarin X., Dávila-Fajardo C.L., Martínez-González .LJ., et al. Genetic polymorphisms influence on the response to clopidogrel in peripheral artery disease patients following percutaneous transluminal angioplasty. *Pharmacogenomics*. 2016;17(12):1327-38. doi:10.2217/pgs-2016-0056.

4. Mirzaev K.B., Sychev D.A., Andreev D.A., Prokof'ev A.B. The importance of pharmacogenetic testing for CYP2C19 for personalizing the use of antiplatelet agents in cardiac practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;4:404-8. (In Russ.) [Mirzaev K.B., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):404-8]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-404-408.
5. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302(8):849-57. doi:10.1001/jama.2009.1232.
6. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2009;360(4):363-75. doi:10.1056/NEJMoa0808227.

About the Authors:

Maria A. Andreyanova – MD, Assistant, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Karin B. Mirzaev – MD, PhD, Junior Researcher, Group of Clinico-Pharmacological Technologies, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy; Leading Researcher, Group of Clinico-Pharmacological Technologies, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Kristina A. Ryzhikova – Junior Researcher, Group of Clinico-Pharmacological Technologies, Research Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Alexander V. Pokrovsky – MD, PhD, Professor, Head of Department of Cardiovascular Surgery, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery

Alexander F. Kharazov – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery

Сведения об авторах:

Андреева Мария Александровна – ассистент, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

Мирзаев Карин Бадавиевич – к.м.н., м.н.с., группа клинко-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр, РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; в.н.с., группа клинко-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр, РМАНПО

Рыжикова Кристина Анатольевна – м.н.с., группа клинко-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр, РМАНПО

Покровский Александр Владимирович – д.м.н., профессор, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Харазов Александр Феликсович – к.м.н., доцент, с.н.с., Институт хирургии им. А.В. Вишневского

Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза

Диана Сергеевна Новикова*, Ирина Геннадьевна Кириллова,
Елена Васильевна Удачкина, Татьяна Валентиновна Попкова
Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе, за счет увеличения частоты хронической сердечной недостаточности (ХСН). Целью обзора явился анализ результатов основных работ, посвященных распространенности ХСН, особенностям этиологии и патогенеза миокардиальной дисфункции при РА.

По данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований риск развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА в 1,5-2,5 раза выше, чем в общей популяции. В большинстве работ учитывалась только клинически манифестированная застойная сердечная недостаточность, поэтому реальная распространенность ХСН может быть существенно недооценена. Увеличение риска ХСН отмечено сразу после дебюта РА, преимущественно выявляется ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что указывает на важную роль нарушения диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции. Помимо ишемической болезни сердца, традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на развитие ХСН у больных РА оказывает влияние и хроническое системное аутоиммунное воспаление. Воспаление играет ведущую роль в развитии ХСН посредством различных механизмов, включающих прямое повреждение миокарда и коронарных артерий (миокардит, коронарит, микроциркуляторные нарушения), усугубление выраженности ТФР ССЗ, ускорение прогрессирования ишемической болезни сердца, эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости сосудистой стенки, ремоделирования сердца и сосудов. В связи с высоким риском развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА необходима ее ранняя диагностика, особенно – у лиц с факторами риска развития ХСН, и своевременное проведение мероприятий, способных замедлить ее прогрессирование.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая сердечная недостаточность, распространенность, этиология, патогенез.

Для цитирования: Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):703-710. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710

Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis

Diana S. Novikova*, Irina G. Kirillova, Helen V. Udachkina, Tatiana V. Popkova
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe shosse 34a, Moscow, 115522 Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease with a high cardiovascular risk, which is caused, in particular, by an increased incidence of chronic heart failure (CHF). Analysis of the results of the main studies on the prevalence of CHF, the features of the etiology and pathogenesis of myocardial dysfunction in RA was the purpose of the review. According to the registers, population and epidemiological studies, the risk of CHF and CHF-associated mortality in RA patients is 1.5-2.5 times higher than in the general population. In most of the studies only clinically manifested congestive heart failure (HF) was considered, so the actual prevalence of CHF may be significantly underestimated. An increase in the risk of CHF was noted immediately after the debut of RA, with the prevalence of HF with preserved systolic function of the left ventricle, which indicates the important role of diastole disturbance in the pathogenesis of myocardial dysfunction. Chronic systemic autoimmune inflammation contributes to the development of CHF in RA patients, in addition to coronary heart disease, traditional risk factors (TRFs) of cardiovascular diseases (CVD). Inflammation plays a leading role in the development of CHF through various mechanisms including direct damage to the myocardium and coronary arteries (myocarditis, coronary vasculitis, microcirculatory disorders), aggravation of the severity of TRFs of CVD, accelerated progression of ischemic heart disease, endothelial dysfunction, increased vascular wall stiffness, cardiac and vascular remodeling. Early diagnosis of CHF and timely measures that can slow its progression is needed due to the high risk of CHF and CHF-associated mortality in RA patients, especially in patients with risk factors for CHF.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic heart failure, prevalence, etiology, pathogenesis.

For citation: Novikova D.S., Kirillova I.G., Udachkina H.V., Popkova T.V. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):703-710. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): diananovikova75@yandex.ru

Received / Поступила: 31.05.2018

Accepted / Принята в печать: 27.06.2018

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов на 8-15 лет [1]. В России РА страдают около 800 тыс. человек – почти 1% взрослого населения [1]. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 40-55 лет, женщины заболевают в 3 раза чаще мужчин. Смертность при РА на 47% выше, чем в популяции, а у пациентов, страдающих «тяжелым» РА, такая же, как при трехсосудистом поражении коронарных артерий, лимфопролиферативных опухолях и мозговом инсульте [2-4]. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, в том числе, ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта; развитие хронической сердечной недостаточности (XCH) и внезапной сердечной смерти [5].

Распространенность хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

XCH представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [6].

Распространенность XCH в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7-10% [6]. XCH – одна из самых частых причин смертности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Так, по данным Фрамингемского исследования (включено более 5000 мужчин и женщин) в течение 6 лет после установления диагноза сердечной недостаточности (CH) умерли 82% мужчин и 67% женщин, что в 6-7 раз превышает показатели смертности в той же возрастной группе в общей популяции. Смертность от CH почти в 10 раз превышает смертность от инфаркта миокарда (ИМ): ежегодно умирают до 612 тыс. россиян, страдающих данным заболеванием [7]. Распространенность XCH у больных РА колеблется от 2,6% до 11,6%, однако в большинстве исследований учитывалась только клинически манифестированная застойная CH, в том числе, требующая госпитализации [8-13]. По данным регистра пациентов с ранним РА (ERAS) частота XCH в дебюте заболевания составляет 0,7%, через 15 лет она

достигает 10% [13]. F. Wolfe и соавт. [8] выявили более высокую встречаемость XCH при РА (3,9%) по сравнению с больными остеоартритом (2,3%) с поправкой на демографические показатели. Риск развития XCH при РА повышен в 1,5-2,5 раза по сравнению с общей популяцией и больными остеоартритом [8-17]. По данным Gabriel и соавт. [9] распространенность XCH при РА на 60% выше, чем у лиц без РА, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям [относительный риск (ОР) 1,60; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12-2,27]. P. Nicola и соавт. [10] подтвердили повышенный риск развития XCH при РА (ОР 1,87; 95% ДИ 1,47-2,39) с поправкой на пол, возраст, ИБС и традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ. По данным шведского регистра при РА частота XCH ишемической и неишемической этиологии в 1,71 и 1,88 раз выше, чем в общей популяции [12]. В датском популяционном исследовании показано, что риск XCH у больных РА повышен в 2,38 раза в течение первого года от начала заболевания, в 1,39 раза – при длительности РА 1-5 лет и в 1,38 раза – при длительности заболевания от 5 до 10 лет [16]. В когортном исследовании показано 30% увеличение риска госпитализации по поводу CH у пациентов с РА [17]. По данным регистра CORRONA распространенность XCH у больных РА в Восточной Европе (треть из которых проживает в Российской Федерации) почти в 2 раза выше, чем в США [18]. При этом Фрамингемские критерии могут недооценивать XCH с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [19], в большинстве работ не использовались критерии Европейского общества кардиологов с комбинированием клинических, эхокардиографических данных и уровня натриуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида (NT-proBNP) [20]. Так, по данным T. Schau и соавт. [21] с применением современных диагностических критериев выявлено 4-х кратное увеличение частоты XCH у больных РА по сравнению с контрольной группой (24% и 6%, соответственно), в основном за счет CH (23%) с сохраненной систолической функцией ЛЖ и лишь 1% – CH со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. В работе M. Davis и соавт. [22] пациенты с РА и XCH в 2 раза чаще имели сохраненную ФВ ЛЖ по сравнению с больными XCH без РА. Смертность от XCH с сохраненной ФВ ЛЖ в общей популяции несколько ниже, чем с систолической XCH, которая в 4 раза выше, чем у лиц без любой XCH [23]. Летальность же у больных XCH на фоне РА в 2 раза выше, чем у лиц без РА [22,24].

Особенности этиологии и патогенеза хронической сердечной недостаточности у больных ревматоидным артритом

Основными причинами развития XCH в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (АГ)

– 95,5% и ИБС – 69,7% [6], в том числе, перенесенный ИМ или острый коронарный синдром – 15,3%, сахарный диабет (СД) – 15,9%. Менее распространенными причинами формирования ХСН являются пороки сердца (4,3%), перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [6]. К основным причинам развития ХСН при РА, помимо АГ, СД и ИБС, относят аутоиммунное воспаление, приводящее к развитию миокардита, фиброза миокарда, перикардита, микроциркуляторных нарушений и васкулита коронарных артерий [25]. Также некоторые противоревматические препараты могут способствовать развитию или усугублять течение уже имеющейся ХСН.

Ранее ХСН чаще связывали с нарушением сократительной функции миокарда. Однако по современным представлениям о патофизиологии синдрома ХСН сократительная функция, а значит, и систолическая дисфункция должна рассматриваться только как один из факторов наряду с изменением напряжения стенок и характера диастолического наполнения, т.е. со всем тем, что включается в понятие диастолической дисфункции (ДД) [26]. Доказано, что ДД часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (ФВ ЛЖ, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены [27]. Проведенные ранее исследования показали, что более чем у половины всех случаев ХСН в общей популяции клиническая картина обусловлена нарушениями не систолической, а диастолической функции ЛЖ [28]. К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД в общей популяции, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии [29]. Важнейшими следствиями взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышение конечного диастолического объема ЛЖ. Несмотря на отсутствие дилатации ЛЖ и наличие нормальной ФВ, у больных с ДД существенно снижается толерантность к физической нагрузке, появляются застойные явления в легких. ДД ЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия, его дилатации, к проявлениям эктопической активности в виде суправентрикулярных нарушений ритма – экстрасистолии, мерцательной аритмии. На развитие дисфункции миокарда у больных РА влияют как уже имеющиеся ССЗ, ТФР ССЗ, так и аутоиммунное воспаление, лежащее в основе заболевания.

Мужской пол. В работе F. Wolf и др., как и в общей популяции, мужской пол ассоциировался с развитием

ХСН [8]. По данным A. Mantel и соавт. [12] отмечено, что среди больных РА риск ХСН неишемической этиологии выше у мужчин, однако по данным других исследований частота ХСН у женщин с РА выше. Причем у женщин с РА чаще регистрируется ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [22,30].

Артериальная гипертензия. АГ является одним из самых мощных факторов, которая увеличивает риск развития ХСН в 2-3 раза в общей популяции [31]. Длительная АГ способствует развитию ХСН посредством различных механизмов, в том числе, индукции неадекватного ремоделирования миокарда и прогрессирования атеросклероза. Распространенность АГ у больных РА сопоставима или повышена по сравнению с контролем [32,33]. Использование лефлуномида, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов способствует повышению артериального давления [34]. Наличие АГ было тесно связано с преобладанием ХСН в исследовании F. Wolf и др. [8] (ОР 2,6; 95% ДИ 2,1-3,2), в тоже время P. Nicola и др. [10] не обнаружили связь между АГ и повышенным риском развития ХСН. T. Shau и соавт. [21] показали, что у больных РА с ХСН частота АГ достигает 84%, тогда как у пациентов без ХСН – 47%.

Ишемическая болезнь сердца. По данным шведского регистра в дебюте РА отмечается существенное увеличение риска неишемической и ишемической ХСН (ОР 1,22 и 1,27, соответственно) [12]. Причем, риск последней стабильно увеличивался, достигая максимума при длительности РА более 10 лет. ИМ является одним из важных факторов риска развития ХСН. Во Фрамингемском исследовании перенесенный ИМ вызывал развитие ХСН в 34% случаев у мужчин и в 13% у женщин. Другие факторы риска развития ХСН (например, АГ, СД и курение) также играли важную роль в патогенезе коронарного атеросклероза. Важно отметить, что бессимптомный ИМ составляет до 25% всех ишемических событий в миокарде [35], и наличие субклинического атеросклероза также связано с повышенным риском развития ХСН в общей популяции [36]. Несколько исследований подтвердили увеличение риска развития ИМ у больных РА в 2-4 раза по сравнению с пациентами без РА [8,37,38]. F. Wolf и др. [8] показали, что недавно перенесенный ИМ (в течение 6-ти мес) и ИМ в анамнезе имели статистически значимые связи с ХСН у больных РА (ОР 16,1; 95% ДИ 11,0-23,7 и ОР 6,6; 95% ДИ 5,4-8,0, соответственно). В исследовании P. Nicola и др. [10] ИБС (ИМ и стенокардия) чаще приводили к развитию ХСН только у РФ-положительных пациентов с РА. У больных РА, умерших от ХСН, в 2-3 раза чаще выявлялись ССЗ. Субклинический атеросклероз, диагностированный при проведении ультразвуковой доплерографии сонных артерий, достоверно чаще выявляется у боль-

ных РА, чем в контроле [39]. Тем не менее, взаимосвязь субклинического атеросклероза и риска развития ХСН (при отсутствии ИБС) у пациентов с РА в настоящее время изучена недостаточно.

Сахарный диабет. СД является хорошо известным фактором риска развития ХСН [40,41], распространенность СД 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности выше у пациентов с РА по сравнению с контролем [42,43], что может способствовать увеличению риска ХСН [44].

Гемодинамически значимые клапанные пороки сердца. Гемодинамически значимые клапанные пороки сердца могут приводить к развитию ХСН посредством срыва компенсаторных механизмов, приводящих к ремоделированию миокарда. Ряд исследований, основанных на данных эхокардиографии, чреспищеводной эхокардиографии и биопсии, выявили высокую распространенность клинически незначимых пороков, аномалий митрального клапана с митральной регургитацией у больных РА по сравнению контролем [45,46]. Наиболее частой клапанной патологией при РА является митральная недостаточность, регистрирующаяся в 30-80% случаев, недостаточность и стеноз аортального клапана, обнаруживаемые в 9-33% [25]. По данным мета-анализа РА ассоциируется с повышением риска развития трикуспидальной недостаточности (ОР 5,3; 95% ДИ 2,4-11,6), стеноза аортального клапана (ОР 5,2; 95% ДИ 1,1-24,1), недостаточности митрального клапана (ОР 3,4; 95% ДИ 1,7-6,7), аортальной недостаточности (ОР 1,7; 95% ДИ 1,0-2,7), комбинированных пороков (ОР 4,3; 95% ДИ 2,3-8,0) [47]. Описан случай развития острой аортальной недостаточности у пациентки с тяжелым РА [48], однако вклад пороков сердца в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Заболевания легких. Широкий спектр болезней легких (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия) ассоциируется с увеличением легочного сосудистого сопротивления, гипертрофией правого желудочка и последующей правожелудочковой недостаточностью. Хроническую обструктивную болезнь легких относят к числу частых причин ХСН в общей популяции – 13% [6]. Поражение легких – наиболее частое внесуставное проявление РА, которое выявляется в 40-70% случаев [49] и включает в себя хроническую обструктивную болезнь легких, интерстициальное поражение легких, бронхоэктазы, бронхиолиты, ревматоидные узелки в легких, плевриты, поражение легких вследствие токсичных эффектов противоревматической терапии, оппортунистических инфекций на фоне иммуносупрессии. Заболевания легких являются мощным фактором риска смерти больных РА. Интерстициальное поражение легких ас-

социируется с наибольшей смертностью, его частота колеблется от 1,8% до 50% в зависимости от когорты пациентов и критериев постановки диагноза. Так, по данным D. Kim и соавт. [50] риск смерти у пациентов с РА и интерстициальным поражением легких даже выше (ОР 7,89; ДИ 3,16–19,69; $p < 0,01$), чем у больных РА и ССЗ (ОР 4,10; ДИ 1,79-9,37; $p < 0,01$). Классический пациент с РА и интерстициальным поражением легких – мужчина старше 50 лет с длительно текущим, серопозитивным, эрозивным артритом. Клинически пациенты часто имеют сухой кашель и одышку при физической нагрузке. При физикальном осмотре выявляются двухсторонние крепитирующие хрипы, симптом «барабанных палочек» и, в продвинутых стадиях, «*cog pulmonale*» [49]. Поражение легких может затруднять диагностику СН у больных РА. Вклад патологии легких в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Курение и ожирение. Курение и ожирение – доказанные факторы риска развития ХСН у больных РА и в общей популяции [44,51]. Они способствуют развитию ХСН, в первую очередь, посредством ускорения развития ИБС, но могут также усиливать выделение веществ, оказывающих прямое токсическое воздействие на миокард. Например, курение приводит к повышению системного артериального давления, давления в легочной артерии, жесткости артериальной стенки – хорошо известных факторов риска СН. Курение также способствует увеличению окислительного стресса и ведет к ухудшению функции митохондрий, воспалению, эндотелиальной дисфункции. Ожирение усугубляет окислительный стресс, воспаление, инсулинорезистентность, микроваскулярную дисфункцию коронарных артерий, тем самым ускоряя развитие СН. Потеря массы скелетных мышц при РА сопровождается компенсаторным увеличением общей жировой массы при стабильных показателях индекса массы тела. В литературе отсутствуют данные о влиянии цитокинов жировой ткани на развитие ХСН у больных РА.

Факторы риска, ассоциированные с РА. У пациентов с ХСН в общей популяции уровень провоспалительных цитокинов [фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ)] повышен и коррелирует с тяжестью ХСН [52-54] независимо от ее этиологии. У больных с бессимптомной ХСН без ИБС и повышенным уровнем интерлейкина-6, СРБ и ФНО- α риск развития симптомной ХСН повышен в 2-4 раза по сравнению с пациентами с низким уровнем этих провоспалительных маркеров [55]. Источником повышенных уровней цитокинов у пациентов с клинически выраженной ХСН являются как циркулирующие в периферической крови мононуклеарные клетки, так и клетки, локализованные в миокарде [56].

Хроническое аутоиммунное воспаление – важный фактор риска ХСН при РА, и может приводить к ее развитию несколькими путями [12]. Во-первых, воспаление ускоряет прогрессирование ИБС, участвуя во всех стадиях атеросклеротического процесса. Во-вторых, воспаление может оказывать прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, микрососудистое русло, экстрацеллюлярный матрикс, ускорять ремоделирование миокарда. При РА воспаленная синовиальная оболочка, а также мононуклеарные клетки периферической крови способствуют увеличению концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6), которые приводят к клеточным и интерстициальным изменениям в миокарде, гипертрофии кардиомиоцитов, расширению левого предсердия и желудочков, изменению в интерстициальной коллагеновой структуре и интерстициальному фиброзу [20], что, в свою очередь, приводит к ХСН. ФНО- α является ключевым регулятором местных матричных металлопротеиназ (ММП), участвующих в ремоделировании миокарда. Также этот процесс модулируется экспрессией тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП). Вне зависимости от этиологии ХСН для данной когорты пациентов характерно повышение сывороточного уровня ММП. В исследованиях, проведенных на мышах, показано, что повышение уровня ФНО- α было связано с изменением соотношения (ММП/ТИМП) в пользу деградации интерстициального фибриллярного коллагена, расширения полости ЛЖ и развитию ХСН. В дальнейшем увеличение уровня ТИМП и снижение соотношения ММП/ТИМП приводило к увеличению синтеза коллагена и фиброзу расширенного ЛЖ. По данным магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии у больных РА без ССЗ выявлено снижение коронарного резерва, при этом степень выраженности нарушений коррелировала с длительностью и активностью болезни [57,58]. K. Raza и соавт. [59] продемонстрировали, что микроваскулярная миокардиальная дисфункция у больных РА может приводить к клинически значимой ишемии даже без атеросклеротического поражения коронарных артерий. По данным биопсии миокарда в исследовании Feiring Heart Biopsy Study при РА выявлена высокая частота эндотелиальной дисфункции и воспаления в микроциркуляторном русле и крупных артериях [60]. Частота миокардита у пациентов с РА колеблется от 19% до 30%, особенно это касается лиц с высокой активностью заболевания [25]. Хроническое воспаление, высокий уровень цитокинов приводят и к повышению жесткости артериальной стенки, что ведет к увеличению систолического и пульсового артериального давления, гипертрофии и ишемии миокарда вследствие перегрузки и снижения его перфузии [61].

C. Crowson и соавт. в ходе проспективного 15-летнего наблюдения проанализировали факторы риска ХСН у 575 больных РА и 583 лиц без РА (средний возраст 57 лет, 73% женщины). Среди лиц без РА 77% случаев развития ХСН было связано с ИБС и ТФР ССЗ, тогда как у больных РА – лишь 54% ($p < 0,01$). J. Davis и соавт. [22] сравнили больных ХСН без РА ($n=852$) и с РА ($n=103$), и у последних реже регистрировалась ИБС в анамнезе (37% и 24%, соответственно; $p=0,02$). По данным шведского регистра до начала РА частота ХСН сопоставима с общей популяцией (2,8% и 2,1%; ОР – 1,01): 1% – неишемическая ХСН, 1,5% – ишемическая [12]. В дебюте РА отмечается существенное увеличение риска ишемической и неишемической ХСН (ОР 1,27 и 1,22, соответственно). Риск неишемической ХСН резко увеличивается сразу после дебюта РА (в 2 раза в течение первого года болезни). В течение 1 года высокая активность заболевания ассоциировалась со всеми типами ХСН, особенно при ее неишемической этиологии. Активность и длительность РА являются независимыми факторами риска развития ХСН [22, 62]. Так, по данным T. Shau и соавт. [22] умеренная и высокая активность РА, увеличение воспалительных маркеров – независимые предикторы ХСН (индекс активности DAS28 $\geq 2,6$: ОР 3,4; СОЭ > 16 мм/ч: ОР 5,4; СРБ > 10 мг/л: ОР 4,8). Частота ХСН у пациентов, достигших ремиссии РА была в 2 раза выше, а при высокой активности РА – в 4-6 раза выше, чем у лиц без РА. На развитие ХСН в группе больных РА также влияют наличие инвалидности, суставные боли и общая тяжесть заболевания [8]. Установлено, что у пациентов с РА без системных проявлений ХСН встречалась реже, чем у таковых с системными проявлениями (ревматоидные узелки, перикардит, и коронарный васкулит) [62-65]. У больных РА по данным аутопсии отмечается более высокая распространенность перикардита и коронарного васкулита по сравнению с пациентами без РА. При проведении эхокардиографии частота выявления перикардита у больных РА была значительно ниже, чем на вскрытии (2% против 29-40%) [66]. При использовании чреспищеводной эхокардиографии у пациентов с РА в 30% случаев был выявлен бессимптомный перикардит. Клинически значимый перикардит встречается значительно реже (около 2% пациентов, преимущественно мужского пола, с тяжелым течением РА) [25,67]. По данным мета-анализа РА ассоциируется с наличием выпота в перикарде (ОР 10,7; ДИ 5,0-23,0). Вклад перикардита в увеличение риска ХСН и сердечно-сосудистой летальности изучен недостаточно, за исключением высокой смертности больных РА с наличием констриктивного перикардита или быстро прогрессирующего выпотного перикардита. Частота васкулита коронарных артерий при аутопсии достигает 20%, хотя данная

патология редко диагностируется прижизненно. Клинические проявления ревматоидного коронарита и атеросклеротического поражения сердца схожи. В то же время при РА очень важно быстро и правильно провести дифференциальную диагностику между наличием у пациента атеросклеротического поражения или васкулита коронарных артерий, т.к. тактика ведения больных значительно различается [25].

Роль аутоиммунных нарушений в патогенезе ХСН при РА изучена недостаточно. Ранние работы свидетельствуют об увеличении ХСН лишь у РФ-положительных больных. P. Nicola и соавт. [10] подтвердили повышенный риск развития ХСН как у РФ-положительных, так и РФ-негативных пациентов (ОР 1,34 и 2,29, соответственно) по сравнению с контролем с поправкой на возраст, пол, и риск ССЗ. Повышенный риск развития ХСН сохранялся после поправки на ИБС только для РФ-положительных больных РА [10]. В работе A. Mantel и соавт. [12] РФ-положительность на 40% повышает риск ишемической ХСН. РФ-положительность ассоциируется с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду, более высокой активностью заболевания, курением [68]. Показано увеличение количества цитруллинированных белков в интерстиции и их ассоциация с фиброзом [69]. Цитруллинированные белки ухудшают сократимость миокарда, снижая чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} [70].

Нарушения ритма сердца. Фибрилляция предсердий относится к числу частых причин ХСН в общей популяции – 12,8% [6]. При РА встречаемость фибрилляции предсердий на 30% выше, чем в общей популяции [71]. Частота внезапной сердечной смерти при РА в 2 раза выше, чем в общей популяции, что указывает и на увеличение вероятности злокачественных желудочковых аритмий [72]. Хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения могут способствовать повышению сосудистого тонуса, нагрузки на миокард ЛЖ и развитию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, что, в свою очередь, приводит к структурно-функциональной перестройке ЛЖ с формированием гипертрофических типов ремоделирования и нарастанию электрической нестабильности миокарда. К основным факторам, приводящим к развитию тахикардий при РА, относят атеросклероз коронарных артерий, коронарный васкулит, коронарный тромбоз, миокардит, легочную гипертензию, ХСН,

прием глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, нарушения нейровегетативной регуляции сердечной деятельности с развитием гиперсимпатикотонии, увеличение интервала QT [72]. У женщин с РА без клинических проявлений ССЗ факторами риска развития наджелудочковых аритмий являются высокая активность заболевания, серопозитивность по РФ IgM и терапия глюкокортикоидами [73]. Вклад нарушений ритма сердца в развитие ХСН при РА требует дальнейшего изучения.

Заключение

По данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований риск развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА выше, чем в общей популяции. В большинстве работ учитывалась только клинически манифестированная застойная СН, поэтому реальная распространенность ХСН может быть существенно недооценена. Пациенты имеют повышенный риск ХСН ишемической и неишемической этиологии сразу после дебюта РА. У больных РА преимущественно выявляется ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что указывает на важную роль нарушения диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции в данной когорте пациентов. Помимо ТФР ССЗ, на развитие ХСН оказывает влияние и хроническое системное аутоиммунное воспаление. Воспаление играет ведущую роль в развитии ХСН при помощи различных механизмов, включающих прямое повреждение миокарда и коронарных артерий (миокардит, коронарит, микроциркуляторные нарушения), усугубление выраженности ТФР ССЗ, ускорение прогрессирования ишемической болезни сердца, эндотелиальной дисфункции, увеличения жесткости сосудистой стенки, ремоделирования сердца и сосудов. С целью разработки оптимальной стратегии профилактики развития и прогрессирования ХСН у пациентов с РА необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение влияния РА-связанных факторов на миокард.

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. Nasonov E.L., Karateev D.E. Rheumatoid arthritis. In.: Nasonov E.L., ed. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. pp. 17-58. (In Russ.) [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В: Насонов Е.Л., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 17-58].
2. Dadoun S., Zeboulon-Ktorza N., Combesure C. et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;80:29-33. doi:10.1016/j.jbspin.2012.02.005.
3. Riise T., Jacobsen B.K., Gran J.T. et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2001;20:123-7.
4. Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
5. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
6. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40/ (In Russ.) [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40]. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
7. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: particular contingent, diagnosis and treatment (studies AGE-O-CHF). *Heart Failure Journal*. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареєв 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):4-7].
8. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116:305-11. doi:10.1016/j.amjmed.2003.09.039
9. Gabriel S.E., Crowson C.S., O'Fallon W.M. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26:2475-9.
10. Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L. et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: A population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412-20.
11. Pujades-Rodriguez M., Duxy B., Thomas S.L. et al. Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: a population record-linkage cohort study in England. *PLoS One* 2016;15;11(3):e0151245. doi:10.1371/journal.pone.0151245.
12. Mantel A., Holmqvist M., Andersson D.C., et al. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1275-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.033.
13. Norton S., Koduri G., Nikiphorou E., Dixey J. Study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology*. 2013;52:99-110. doi:10.1093/rheumatology/kes262
14. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):36-40.
15. Crowson C.S., Nicola P.J., Kremers H.M., et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum*. 2005;52:3039-44. doi:10.1002/art.21349.
16. Løgstrop BB, Ellingsen T. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12915. doi:10.1111/eci.12915.
17. Khalid U., Egeberg A., Ahlehoff O., et al. Incident heart failure in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2). pii: e007227. doi:10.1161/JAHA.117.007227.
18. Pappas D.A., Nyberg F., Kremer J.M. et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331-40. doi:10.1007/s10067-018-4113-3.
19. Giles J., Fernandes V., Lima J.A., Bathon J.M. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):195-207. doi:10.1186/ar1814.
20. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
21. Schau T., Gottwald M., Arbach O. et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type *J Rheumatol*. 2015;42(11):2029-37. doi:10.3899/jrheum.141647.
22. Davis III J.M., Roger V.L., Crowson C.S. et al. The presentation and outcome of heart failure in persons with rheumatoid arthritis differs from that of the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2603-11. doi:10.1002/art.23798.
23. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
24. Nicola P.J., Crowson C.S., Maradit-Kremers H. et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:60-7. doi:10.1002/art.21560.
25. Voskuyl A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4:iv4-7. doi:10.1093/rheumatology/kel313.
26. Fonarow G.C., Horwich T.B. Prevention of heart failure: effective strategies to combat the growing epidemic. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(1):8-17.
27. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50. doi:10.1093/eurheartj/ehm037.
28. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics *Kardiologia*. 2018;(54):55-64. (In Russ.) [Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58 (54):55-64]. doi:10.18087/cardio.2467.
29. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Diastolic heart failure: pathophysiology and treatment perspectives. *Heart Failure Journal*. 2012; 13 (5):310-6. (In Russ.) [Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):310-6.
30. Castañeda S, González-Juanatey C, González-Gay MA. Sex and cardiovascular involvement in inflammatory joint diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. doi:10.1007/s12016-017-8635-2 [Epub ahead of print].
31. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *J Am Med Assoc*. 1996;275:1557-62.
32. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1477-82. doi:10.1093/rheumatology/kem169.
33. Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Current knowledge about pathogenesis and treatment of arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Ter Arkhiv*. 2011;83(5):24-33. (In Russ.) [Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Терапевтический Архив*. 2011;83(5):24-33.
34. Diaconu C.C., Cedui G.N., Iancu M.A. Drug-induced arterial hypertension - a frequently ignored cause of secondary hypertension: a review. *Acta Cardiol*. 2018;1:1-7. doi:10.1080/00015385.2017.1421445.
35. Kannel W.B., Abbott R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984;311:1144-7. doi:10.1056/NEJM19841103111802.
36. Elhendy A., Schinkel A.F.L., van Domburg R.T. et al. Incidence and predictors of heart failure during long-term follow-up after stress Tc-99m sestamibi tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:527-33. doi:10.1016/j.nuclcard.2004.04.011.
37. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7.
38. Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2737-45.
39. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016;54(2):122-8. (In Russ.) [Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-Практическая Ревматология*. 2016;54(2):122-8. doi:10.14412/1995-4484-2016-122-128.
40. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-37.
41. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002.
42. Ruscitti P., Ursini F., Cipriani P. et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis Results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7896. doi:10.1097/MD.0000000000007896.
43. Mok C.C., Ko G.T., Ho L.Y., et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:195-202.
44. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117952. doi:10.1371/journal.pone.0117952.
45. Lebowitz W.B. Heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease): a clinical and pathological study of 62 cases. *Ann Intern Med*. 1963;58:102-23.
46. Guedes C., Bianchi-Fior P., Cormier B., et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: A case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum*. 2001;45:129-35. doi:10.1002/1529-0131(200104)45:2<129::AID-ANR164>3.0.CO;2-K.
47. Corrao S., Messina S., Pistone G. et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:2031-8. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.057.
48. Shingaki M., Kobayashi Y., Suzuki H. A case of acute aortic insufficiency due to severe rheumatoid arthritis, showing progression in two weeks. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(3):267-9. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.06.07.
49. Hollowell R.W., Horton M.R. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014;74:443-450. doi:10.1007/s40265-014-0190-z.
50. Kim D., Cho S., Choi C., et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1735-145. doi:10.1007/s00296-017-3781-7.
51. Eaton C.B., Pettinger M., Rossouw J., et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multicenter cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002883. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883.

52. Kubota T., Miyagishima M., Alvarez R.J. et al. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: Comparison of recent-onset and endstage congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:819-824.
53. Levine B., Kalman J., Mayer L. Elevated circulating levels of tumor-necrosis-factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-41. doi:10.1056/NEJM199007263230405.
54. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Cytokine parameters predict increased mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(25):3060-7.
55. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham heart study. *Circulation.* 2003;107:1486-91.
56. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569-82.
57. Kobayashi Y., Giles J.T., Hirano M. et al. Assessment of myocardial abnormalities in RA using comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R171. doi:10.1186/ar3131.
58. Recio-Mayoral A., Mason J.C., Kaski J.C., Rubens M.B., Harari O.A., Camici P.G. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2009;30(15):1837-43. doi:10.1093/eurheartj/ehp205.
59. Raza K., Banks M., Kitas GD. Reversing myocardial microvascular disease in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(4):754-6.
60. Andersen J.K., Oma I., Prayson R.A., et al. Feiring Heart Biopsy Study Group. Inflammatory cell infiltrates in the heart of patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease: a biopsy study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):232. doi:10.1186/s13075-016-1136-5.
61. Ilter A., Kiris A., Karkucak M., et al. Arterial stiffness is associated with left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2663-8. doi:10.1007/s10067-015-3163-z.
62. Myasoedova E., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol.* 2011;38:1601-6. doi:10.3899/jrheum.100979.
63. Yurchak P.M., Deshpande V. A 60-year-old man with mild congestive heart failure of uncertain cause. *N Engl J Med.* 2003;348:243-9. doi:10.1056/NEJMcpc020025.
64. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077-84. doi:10.1056/NEJM200004133421502.
65. Cathcart E.S., Spodick D.H. Rheumatoid heart disease. A study of the incidence and nature of cardiac lesions in rheumatoid arthritis. *J Med.* 1962;266:959-64. doi:10.1056/NEJM196205102661901.
66. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:231-8.
67. Azzouz D., Sahli H., Hakim M. et al. Pericardial tamponade complicating rheumatoid arthritis: a case report. *Rev Med Interne.* 2008;29(4):331-4. doi:10.1016/j.revmed.2007.10.001.
68. Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:835-41.
69. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K., et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R39. doi:10.1186/ar3752.
70. Fert-Bober J., Giles J.T., Holeywinski R.J., et al. Citrullination of myofibrillar proteins in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2015;108:232-42. doi:10.1093/cvr/cvv185.
71. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. et al. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(4):434-41. doi:10.1111/1756-185X.12820.
72. Lazzarini P.E., Capocchi P.L., Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1717-27. doi:10.1093/eurheartj/ehw208.
73. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N., et al. Silent myocardial ischemia and cardiac rhythm disturbances in women with rheumatoid arthritis. *Clinician.* 2013;7(3-4):31-9. (In Russ.) Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н., Волков А.В., Насонов Е.Л. Безболевая ишемия миокарда и нарушения ритма сердца у женщин с ревматоидным артритом. *Клиницист.* 2013;7(3-4):31-40. doi:10.17650/1818-8338-2013-3-4-31-39.

About the Authors:

Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Irina G. Kirillova – Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Helen V. Udachkina – Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Tatiana V. Popkova – MD, PhD, Leading Researcher, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Кириллова Ирина Геннадьевна – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Удачкина Елена Васильевна – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., в.н.с., лаборатория системных ревматических заболеваний, НИИР им. В.А. Насоновой

Динамика показателей толщины комплекса интима-медиа, жесткости сосудистой стенки, суточного мониторирования артериального давления у больных ранним псориатическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа

Евгения Иннокентьевна Маркелова*, Диана Сергеевна Новикова,
Татьяна Викторовна Коротаева, Елена Юрьевна Логинова

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание, ассоциирующееся с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Изучение кардиоваскулярных эффектов биологической терапии, направленной на подавление активности ПсА, является важной задачей.

Цель. Оценить динамику толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, показателей артериальной ригидности (АР), суточного мониторирования артериального давления (СМАД) во время терапии адалимумабом в течение 3 мес наблюдения у пациентов с ранним ПсА. **Материал и методы.** В исследование включены 16 больных ранним ПсА (11 женщин, 5 мужчин), медиана (Ме) возраста – 45,5 лет, длительности заболевания – 7,7 мес. Оценивали индексы DAS (Disease Activity Score) и HAQ (Health Assessment Questionnaire), уровень С-реактивного белка (СРБ), традиционные факторы риска ССЗ. Артериальная гипертензия в анамнезе была у 4 человек, получавших эффективную антигипертензивную терапию. Всем больным выполнено СМАД, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины КИМ, оценка АР с измерением индекса отражения (ИО, %) и скорости распространения пульсовой волны аорты (СРПВ аорты, м/с). Адалимумаб вводился подкожно по 40 мг 1 р/2 нед в течение 3 мес. Результаты представлены в виде медианы – Ме (25; 75 перцентили).

Результаты. К концу 3-го мес лечения наблюдали снижение показателей активности раннего ПсА по сравнению с исходными значениями: DAS с 4,61 (2,92; 5,33) до 1,6 (1,3; 1,9), $p=0,001$; HAQ с 0,93 (0,81; 1,31) до 0,25 (0; 0,56), $p=0,001$; СРБ с 27,2 (9,7; 33,7) до 1,8 (0,8; 3,1) мг/л, $p=0,001$. У 94% больных отмечена полная ремиссия раннего ПсА. Выявлено снижение толщины КИМ сонных артерий с 0,8 (0,74; 0,85) до 0,73 (0,58; 0,77) мм, $p=0,01$; показателей АР: СРПВ аорты с 9,9 (7,7; 17,7) до 9,2 (7,4; 10,6) м/с, $p<0,05$; ИО с 69,5 (58; 74) до 49,5 (44; 64)%, $p<0,05$. Не выявлено значимой динамики параметров СМАД. Отмечено статистически значимое ($p=0,03$) уменьшение частоты повышения среднесуточных (24 ч) показателей диастолического артериального давления.

Заключение. Снижение воспалительной активности раннего ПсА на фоне терапии адалимумабом сопровождалось улучшением состояния сосудистой стенки.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит, ингибитор фактора некроза опухоли альфа, комплекс интима-медиа, артериальная ригидность, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Динамика показателей толщины комплекса интима-медиа, жесткости сосудистой стенки, суточного мониторирования артериального давления у больных ранним псориатическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):711-715. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-711-715

Dynamics of Carotid Intima-Media Thickness, Parameters of Arterial Stiffness and Ambulatory Blood Pressure Monitoring during Therapy with Inhibitor of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients with Early Psoriatic Arthritis

Evgenia I. Markelova*, Diana S. Novikova, Tatiana V. Korotaeva, Elena Yu. Loginova
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe shosse 34A, Moscow 115522 Russia

Background. Patients with psoriatic arthritis (PsA) have increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy is an effective in PsA but its cardiovascular effects are poorly understood.

Aim. To study the changes in carotid intima-media thickness (c-IMT), parameters of arterial stiffness (AS), ambulatory blood pressure monitoring (AMBPM) in early PsA (EPsA) patients during the anti-TNF therapy with adalimumab (ADA).

Material and methods. Patients with EPsA ($n=16$; 11 females, 5 males; median age 45.5 years, EPsA duration – 7.7 months) were included into the study. All patients were treated with ADA 40 mg every other week up to 3 months. At baseline and after 3 months of therapy all patients were assessed for conventional cardiovascular risk factors, DAS (Disease Activity Score) and HAQ (Health Assessment Questionnaire) indices, C-reactive protein (CRP), c-IMT, ABPM. At baseline the 4 patients had arterial hypertension, and all patients received effective antihypertensive therapy. All patients were assessed for AS parameters: carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf) and index of wave reflection (rigidity index; RI, %). c-IMT was measured using a high-resolution B-mode ultrasound machine. The results are presented in the form of a median – Me (25; 75 percentiles).

Results. By the end of the 3rd month of therapy, a decrease in the activity of early PsA was observed as compared to baseline values: DAS decreased from 4.6 (2.9; 1.9) to 1.6 (1.3; 1.9), $p=0,001$; HAQ from 0.93 (0.81; 1.31) to 0.25 (0; 0.56), $p=0,001$; CRP from 27.2 (9.7; 33.7) to 1.8 (0.8; 3.1) mg/l, $p=0,001$. EPsA remission ($DAS<1.6$) was achieved in 94% of patients. By the end of therapy c-IMT decreased from 0.8 (0.74; 0.85) to 0.73 (0.58; 0.77) mm, $p=0,01$; as well as AS parameters: PWVcf from 9.9 (7.7; 17.7) to 9.2 (7.4; 10.6) m/s, $p<0,05$; RI from 69.5 (58; 74) to 49.5 (44; 64)%, $p<0,05$. AMBPM parameters didn't change significantly. We found significant ($p=0,03$) decrease in the frequency of the increase in 24-hour diastolic blood pressure.

Conclusions. Anti-TNF treatment with ADA improves arterial wall state by decreasing inflammation. These data confirm the idea that inflammation involves in acceleration of atherosclerosis in EPsA patients.

Keywords: early psoriatic arthritis, inhibitor of tumor necrosis factor-alpha, carotid intima-media thickness, arterial stiffness, ambulatory blood pressure monitoring.

For citation: Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Y. Dynamics of Carotid Intima-Media Thickness, Parameters of Arterial Stiffness and Ambulatory Blood Pressure Monitoring during Therapy with Inhibitor of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients with Early Psoriatic Arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):711-715. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-711-715

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): evgenia-i.m@yandex.ru

Received / Поступила: 07.08.2018

Accepted / Принята в печать: 03.10.2018

Псориатический артрит (ПсА) относится к заболеваниям, связанным с нарушением Т-клеточного иммунитета [1]. Ключевую роль в патогенезе ПсА играет фактор некроза опухолей альфа (ФНО α). Его содержание повышено в синовиальной ткани и жидкости, псориатических высыпаниях, крови, макрофагах и коррелирует с воспалительной активностью [2]. Больные ПсА относятся к группе высокого риска по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом [3]. В ряде исследований описано увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и нарушение эндотелиальной функции у пациентов с ПсА и хроническим псориазом при отсутствии традиционных кардиоваскулярных факторов риска, что указывает на вклад воспаления в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса [4, 5]. Контроль системного хронического воспаления может позитивно влиять на уменьшение ССЗ и смертности [6]. Использование ингибиторов ФНО α рассматривается как эффективная терапия, направленная на достижение ремиссии заболевания [7]. Данные о влиянии ингибиторов ФНО α на снижение риска развития и прогрессирования атеросклероза у больных с ревматическими заболеваниями, в том числе ПсА, в настоящее время неоднозначны. По одним данным терапия ингибиторами ФНО α может уменьшить толщину КИМ сонных артерий и прогрессирование атеросклероза у пациентов с ПсА [8]. Другие авторы не нашли изменений толщины КИМ после терапии инфликсимабом и этанерцептом у пациентов с ПсА и ревматоидным артритом [9]. В исследовании, включавшем 32 больных ПсА, отмечено существенное увеличение толщины КИМ через 2 года от момента назначения препаратов [10].

При назначении ингибиторов ФНО α важно учитывать возможный риск развития побочных эффектов, в частности – повышение артериального давления (АД). Метаанализ, включавший 11 рандомизированных клинических исследований, показал связь терапии ингибиторами ФНО α с риском развития артериальной гипертензии (АГ) [11]. В другом исследовании у больных ревматоидным артритом и ПсА через 3 мес терапии адалимумабом цифры систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным суточного мо-

нитирования АД (СМАД) не изменялись [12]. Также опубликованы работы, в которых отмечен позитивное влияние на уровень АД. А. Sandoo и соавт. обнаружили снижение показателей АД у больных ревматоидным артритом уже через 2 нед от начала терапии ингибиторами ФНО α , сохранявшееся спустя 12 нед [13].

Таким образом, изучение возможного кардиопротективного и побочного действия ингибиторов ФНО α у больных ПсА является актуальной проблемой.

Цель: оценить динамику толщины КИМ сонных артерий, показателей артериальной ригидности (АР), СМАД на фоне терапии адалимумабом в течение 3 мес наблюдения у пациентов с ранним ПсА (рПсА).

Материал и методы

На базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено открытое несравнительное исследование влияния ингибитора ФНО α (адалимумаб) на активность заболевания и состояние сосудистой стенки у пациентов с ранним ПсА в условиях обычной медицинской практики. Включено 16 больных ранним ПсА (5 мужчин, 11 женщин). Критерии включения: возраст старше 18 лет, достоверный диагноз ПсА на основании критериев CASPAR [14], длительность заболевания менее 12 мес, отсутствие опыта применения ингибитора ФНО α . Критерии исключения: наличие других воспалительных заболеваний суставов, недавно перенесенные генерализованные инфекции (исключая простудные заболевания) и сопутствующие воспалительные заболевания в стадии обострения, злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание, ранее проведенная терапия антилимфоцитарными препаратами или недавняя вакцинация живыми вакцинами, ранее проведенная терапия генно-инженерными препаратами, беременность и период лактации, неконтролируемая АГ, наличие в анамнезе или клинические проявления сердечно-сосудистой патологии.

Активность ПсА оценивалась по индексу DAS (Disease Activity Score). Пороговые значения DAS для определения активности ПсА: высокая активность при $DAS > 3,7$, умеренная – $3,7 \geq DAS > 2,4$, низкая – $DAS \leq 2,4$ [15]. Оценивался функциональный индекс качества жизни HAQ (Health Assessment Questionnaire)

[16]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе «BNProSpec».

Адалimumаб вводили подкожно по 40 мг 1 р/2 нед в течение 3 мес. У всех пациентов оценивали традиционные факторы риска развития ССЗ [17].

С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий. Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLabTwice (Италия). Утолщением КИМ считали значения >0,9 мм [17]. Для оценки АР проводили объемную дигитальную фотоплетизмографию с измерением индекса отражения (ИО, %) и доплерометрию с измерением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) аорты на каротидно-фemorальном сегменте, с помощью прибора PulseTrace («MicroMedical», Великобритания).

СМАД проведено с помощью портативной системы BPLab (Россия). Пороговые среднесуточные значения САД (24 ч) <130 мм рт.ст. и ДАД (24 ч) <80 мм рт.ст., в дневные часы САД <135 мм рт.ст. и ДАД <85 мм рт.ст., в ночные часы САД <120 мм рт.ст. и ДАД <70 мм рт.ст. [17]. Оценка суточного ритма АД проводилась по соотношению между средненочными и среднедневными значениями АД: ночное повышение АД (отношение >1,0); легкий «диппинг» (отношение от 0,9 до <1,0); просто «диппинг» (отношение от 0,8 до <0,9); чрезвычайно выраженный «диппинг» (отношение <0,8) [18].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентиля. Для сравнения двух зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. У большинства больных выявлялась высокая активность рПсА (n=13; 81%). Оценка факторов риска развития ССЗ показала, что чаще выявлялись абдоминальное ожирение – у 11 (69%) и повышение уровня липопротеинов низкой плотности – у 11 (69%) человек. Реже встречались: курение – у 1 (6%), повышение уровня триглицеридов – у 2 (12,5%), снижение уровня липопротеинов высокой плотности – у 4 (25%), отягощенный семейный анамнез по ССЗ – у 1 (6%) человека. АГ присутствовала в анамнезе у 4 (25%) больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию до включения в исследование, и оставленную без изменений в течение 3 мес наблюдения. Пациенты принимали блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with early psoriatic arthritis

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных ранним псориатическим артритом

Параметр	Значения
Возраст, лет	45,5 (39,5; 51)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (24,2; 30,4)
Длительность раннего ПсА, мес	7,7 (4,5; 10)
Число болезненных суставов, n	14,5 (10; 17)
Число припухших суставов, n	11 (8,5; 14)
С-реактивный белок, мг/л	27,2 (9,6; 33,6)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	20,5 (15; 36,5)
DAS, баллы	4,6 (2,9; 6,3)
Умеренная активность ПсА, n (%)	3 (18,75)
Высокая активность ПсА, n (%)	13 (81,25)
Индекс HAQ, баллы	0,93 (0,81; 1,31)
Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное	
ПсА – псориатический артрит, DAS – индекс оценки активности ПсА, HAQ – функциональный индекс качества жизни	

К концу 3-го мес лечения наблюдалось снижение показателей активности рПсА: число болезненных суставов (14,5 [10; 17] и 1,5 [0; 3,5], соответственно, $p=0,001$), число припухших суставов (11 [8,5; 14] и 1,0 [0; 2], соответственно, $p=0,001$), индексов DAS (4,6 [2,92; 6,29] и 1,6 [1,2; 1,9], соответственно, $p=0,001$) и HAQ (0,93 [0,81; 1,31] и 0,25 [0; 0,56] баллов, соответственно, $p=0,001$), уровня СРБ (27,2 [9,6; 33,7] и 1,8 [0,75; 3,1] мг/л, соответственно, $p=0,001$). У 15 (94%) больных удалось достичь полной ремиссии и у 1 (6%) – частичной.

Выявлено статистически значимое снижение толщины КИМ сонных артерий через 3 мес терапии адалimumабом (0,8 [0,74; 0,85] мм и 0,73 [0,58; 0,77] мм, $p=0,01$). Уменьшилось количество пациентов с толщиной КИМ >0,9 мм с 12 (75%) до 3 (19%) человек ($p=0,001$). Также отмечалось значимое снижение показателей АР: СРПВ аорты (с 9,9 [7,7; 17,7] до 9,2 [7,4; 10,6] м/с, $p < 0,05$) и ИО (с 69,5 [58,0; 74,0]% до 49,5 [44,0; 64,0]%, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ не выявил значимых различий по уровню параметров СМАД до начала и через 3 мес терапии адалimumабом (табл. 2). Не обнаружено существенной динамики показателей СМАД, отражающих циркадный ритм САД и ДАД (рис. 1). Отмечено статистически значимое уменьшение частоты повышения среднесуточных (24 ч) показателей ДАД (4 [25%] против 0 [0%] пациентов, $p=0,03$), по показателям САД (24 ч) различия не были статистически значимыми (4 [25%] против 3 [19%], $p=0,69$).

Обсуждение

В настоящее время использование ингибиторов ФНО α рассматривается как эффективная терапия

Table 2. Indicators of daily blood pressure monitoring during the study

Таблица 2. Показатели суточного мониторирования артериального давления за время исследования

Параметр	Исходно	Через 3 мес терапии	p
САД (24 ч), мм рт. ст.	117,5 (111;127)	115 (111;126)	1,0
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	75 (68;79)	73 (69;81)	0,84
САД (день), мм рт. ст.	121 (117;134)	120,5 (117;130,5)	0,95
ДАД (день), мм рт. ст.	79,5 (75;83,5)	77 (73;85)	0,84
САД (ночь), мм рт. ст.	109 (104;122)	104,5 (100;122)	0,88
ДАД (ночь), мм рт. ст.	67 (56;72,5)	65 (59,5;72)	0,48
ПД (24 ч), мм рт. ст.	47,5 (39,5;49,5)	45 (38,5;51,5)	0,71

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%)

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление

ПСА [19]. В нашем исследовании также выявлена высокая эффективность ингибитора ФНО α – спустя 3 мес терапии адалимумабом пациенты отметили значительное улучшение качества жизни, у большинства из них была достигнута ремиссия заболевания.

Остается спорным вопрос, может ли применение ингибиторов ФНО α при ПСА снижать риск развития атеросклероза. Через 3 мес терапии адалимумабом нами было выявлено уменьшение толщины КИМ сонных артерий, показателей AP: СРПВ аорты и ИО. Не было обнаружено ассоциации показателей толщины КИМ, AP с традиционными факторами риска ССЗ. Так как у большинства больных была достигнута ремиссия раннего ПСА, данные изменения могут свидетельствовать в пользу снижения воспаления в сосудистой стенке, что согласуется с другими исследованиями [20]. С. Gonzalez-Juanatey и соавт. отметили, что по-

ток-зависимая вазодилатация, являющаяся маркером эндотелиальной дисфункции, значительно нарушена у пациентов с ПСА без кардиоваскулярных факторов риска или клинически доказанных ССЗ [5]. У больных с воспалительными заболеваниями суставов выявляется улучшение показателей эндотелиальной функции на фоне терапии ингибиторами ФНО α [20]. В метаанализе показано уменьшение случаев кардиоваскулярных событий и смертности у больных ревматоидным артритом, ПСА и/или псориазом на фоне терапии ингибиторами ФНО α , ассоциировавшееся с контролем системного хронического воспаления [21]. Однако по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой не отмечено положительного влияния на сосудистое воспаление при применении ингибиторов ФНО α у больных псориазом на фоне снижения активности заболевания [22, 23]. Противоречивость данных о влиянии биологической терапии на сосудистое воспаление может быть обусловлена отсутствием полной картины вклада других цитокинов (интерлейкины 17, 23 и др.) в развитие воспаления сосудистой стенки при ПСА.

При анализе показателей СМАД нами не выявлено достоверных отличий медианы САД и ДАД, отрицательного влияния на циркадный ритм АД через 3 мес терапии адалимумабом. В то же время отмечена нормализация среднесуточных показателей ДАД, что может быть связано со снижением жесткости сосудистой стенки при уменьшении воспаления. Полученные результаты согласуются с данными A. Sandoo и соавт., показавшими снижение АД у больных ревматоидным артритом (РА) через 12 нед терапии ингибиторами ФНО α на фоне улучшения микрососудистой эндотелийзависимой вазодилатации [13]. Данные о влиянии на показатели АД на фоне ингибиторов ФНО α неодно-

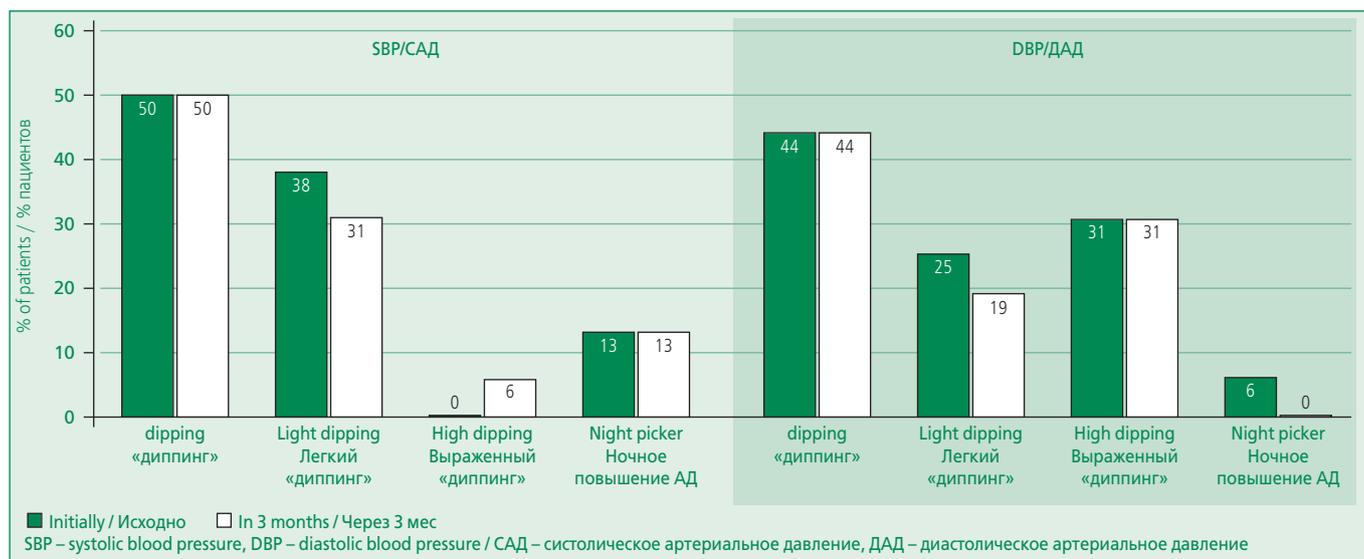


Figure 1. Changes in the indices of the daily blood pressure profile during the study

Рисунок 1. Динамика показателей суточного профиля артериального давления за время исследования

значны: так, при их применении у больных РА происходило повышение АД [24]. В других работах отмечено значение продолжительности лечения – при длительном применении у больных РА чаще развивалась АГ и реже – при лечении менее полугода [11]. Влияние терапии ингибиторами ФНО α на динамику АД может быть связано с рядом причин – воспалением, наличием сопутствующих факторов риска, что требует дальнейшего изучения.

К слабым сторонам нашего исследования можно отнести небольшое количество пациентов, отсутствие контрольной группы, а также краткий срок наблюдения. В то же время нами отмечено значимое синхронное снижение как активности раннего ПСА, так и улучшение характеристик, связанных с состоянием сосудистой стенки.

References / Литература

1. Sriheran D., Leung Y.Y. Making the next steps in psoriatic arthritis management: current status and future directions. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015;7(5):173-86. doi:10.1177/1759720X15595966.
2. Ritchlin C.T. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(4):406-12. doi:10.1097/01.bor.0000167752.93543.76.
3. Polachek A., Touma Z., Anderson M. et al. Risk of Cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(1):67-74. doi:10.1002/acr.22926.
4. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E., et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1074-80. doi:10.1002/art.22884.
5. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Miranda-Filloj J.A., et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:287-93. doi:10.1002/art.22530.
6. Ahlehoff O., Skov L., Gislasen G. et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1128-34. doi:10.1111/jdv.12768.
7. Kohm M., Burkhardt H., Behrens F. Anti-TNF α -therapy as an evidence-based treatment option for different clinical manifestations of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5):109-14.
8. Tam L.S., Li E.K., Shang Q. et al. Tumor necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:705-6. doi:10.1136/ard.2010.131359.
9. Mazzocchi G., Notarsanto I., de Pinto G.D. et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and changes of flow-mediated vasodilation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med.* 2010;5(6):495-500. doi:10.1007/s11739-010-0458-6.
10. Ramonda R., Puato M., Punzi L. et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine.* 2014;81(5):421-5. doi:10.1016/j.jbspin.2014.02.005.
11. Zhao Q., Hong D., Zhang Y., et al. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(14):e731. doi:10.1097/JMD.0000000000000731.
12. Grossman C., Bornstein G., Leibowitz A., et al. Effect of tumor necrosis factor- α inhibitors on ambulatory 24-h blood pressure. *Blood Press.* 2017;26(1):24-9. doi:10.1080/08037051.2016.1183460.
13. Sandoo A., Panoulas V.F., Toms T.E., et al. Anti-TNF α therapy may lead to blood pressure reductions through improved endothelium-dependent microvascular function in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens.* 2011;25(11):699-702. doi:10.1038/jhh.2011.36.

About the Authors:

Evgenia I. Markelova – MD, PhD, Senior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Tatiana V. Korotaeva – MD, PhD, Head of Laboratory of Diagnostics and Innovative Methods of Psoriatic Arthritis Treatment, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Elena Yu. Loginova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Diagnostics and Innovative Methods of Psoriatic Arthritis Treatment, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Закключение

Представленные результаты демонстрируют, что при раннем ПСА назначение терапии, направленной на подавление воспалительной активности заболевания, в том числе – генно-инженерными биологическими препаратами, может иметь позитивное влияние на снижение кардиоваскулярного риска у данной категории больных.

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

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

14. Chandran V., Schentag C.T., Gladman D.D. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069-70. PMID:18843760
15. Coates L.C., Fransen J., Helliwell P.S. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a propose-objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. doi:10.1136/ard.2008.102053.
16. Amirdjanova V.N., Koilubaeva G.M., Goriachev D.V., et al. Validation of the Russian version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rheumatology Science and Practice.* 2004;2:50-6 (In Russ.) [Амирджанова В.Н., Катлубаева Г.М., Горячев Д.В. и др. Валидация русско-язычной версии HAQ. Научно-практическая Ревматология. 2004;2:50-6].
17. 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). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74. doi:10.1016/j.athero.2016.02.028.
18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
19. Sriheran D., Leung Y.Y. Making the next steps in psoriatic arthritis management: current status and future directions. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015;7(5):173-86. doi:10.1177/1759720X15595966.
20. Tam L.S., Kitas G.D., Gonzalez-Gay M.A. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1108-19. doi:10.1093/rheumatology/ket454.
21. de La Forest Divonne M., Gottenberg J.E., Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine* 2017;84(2):133-40. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.028.
22. Bissonnette R., Harel F., Krueger J.G. et al. TNF- α antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1638-45. doi:10.1016/j.jid.2017.02.977.
23. Mehta N.N., Shin D.B., Joshi A.A., et al. Effect of 2 Psoriasis Treatments on Vascular Inflammation and Novel Inflammatory Cardiovascular Biomarkers: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):e007394. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007394.
24. Smolen J., Landewe R.B., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:797-804. doi:10.1136/ard.2008.101659.

Сведения об авторах:

Маркелова Евгения Иннокентьевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой
Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой
Коротаева Татьяна Викторовна – д.м.н., зав лабораторией диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита, НИИР им. В.А. Насоновой
Логинова Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита, НИИР им. В.А. Насоновой

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации

Юлия Андреевна Баланова^{1*}, Анна Васильевна Концевая¹, Асия Эмверовна Имаева¹, Олег Ильич Карпов², Михаил Борисович Худяков¹

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

² Акционерное общество «Санofi Россия». Россия, 125009, Москва, ул. Тверская, 22

Цель. Оценить экономический ущерб, ассоциированный с отсутствием гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при наличии гиперхолестеринемии (ГХС) в России в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и непрямые потери в экономике.

Материал и методы. В расчет включены данные отечественных популяционных исследований; российские статистические данные за 2016 г. по ССЗ. Определен популяционный атрибутивный риск (PAR), отражающий частоту избыточной заболеваемости, связанной с отсутствием терапии ГХС в развитии ССЗ. Рассчитаны прямые и непрямые компоненты экономического ущерба, ассоциированные с отсутствием ГЛТ; количество летальных исходов с расчетом «потерянных лет потенциальной жизни», недожитых до 72 летнего возраста; потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте. Непрямые затраты включали недополученный валовый внутренний продукт из-за преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте и потери заработка из-за временной нетрудоспособности (рассчитано число лиц трудоспособного возраста со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидности).

Результаты. Отсутствие ГЛТ терапии у лиц с ГХС на треть увеличивает риск смерти от ССЗ, от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в том числе, от инсульта – более, чем в полтора раза. Был рассчитан PAR – 17% для смертности от ССЗ в целом, 26% для ЦВЗ. Вклад ГХС и отсутствия ГЛТ в заболеваемость – 29% для ишемической болезни сердца (ИБС), 20% – для инфаркта миокарда. По количеству обращений за медицинской помощью, ассоциированных с отсутствием ГЛТ, на первом месте – амбулаторные, а среди них – связанные с ИБС. Отсутствием ГЛТ обусловлено свыше 400 тыс потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте. Прямые затраты определяются расходами, связанными с госпитализациями, при наличии ИБС доля прямых затрат на госпитализации – 86%, при наличии ЦВЗ – 76,8%. Выплаты пособий по инвалидности, относящиеся к прямым немедицинским затратам, превышают 154 млн рублей при ИБС и 104 млн рублей при ЦВЗ. Основную долю экономического ущерба, ассоциированного с отсутствием ГЛТ у лиц, имеющих этот фактор риска, составляют непрямые потери в экономике – около 507 млрд рублей при наличии ИБС, из которых свыше 90 млрд. ассоциированы с инфарктом миокарда. Свыше 305 млрд рублей – это затраты, ассоциированные с ЦВЗ, львиная доля которых определяется инсультом – свыше 248 млрд рублей. В связи с низким охватом ГЛТ в России экономический ущерб, ассоциированный с ее отсутствием, составляет свыше 80% рассчитанного основного объема экономического ущерба от ГХС.

Заключение. В 2016 г. в России среди лиц с ССЗ, имеющих ГХС, экономический ущерб, ассоциированный с отсутствием ГЛТ, максимален у пациентов с ИБС – 530 млрд рублей (около 0,6% валового внутреннего продукта). Увеличение информированности о наличии ГХС и улучшение ее контроля при росте охвата лечением позволит снизить значение ГХС на популяционном уровне, что повлечет и снижение экономического ущерба.

Ключевые слова: низкий охват липидснижающей терапией; распространенность гиперхолестеринемии; экономический ущерб, обусловленный отсутствием гиполипидемической терапии.

Для цитирования: Баланова Ю.А., Концевая А.В., Имаева А.Э., Карпов О.И., Худяков М.Б. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиполипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):716-724. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724

Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation

Yulia A. Balanova^{1*}, Anna V. Kontsevaya¹, Asia E. Imaeva¹, Oleg I Karpov², Mihail B. Khudyakov¹

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

² Public Company "Sanofi Russia"

Tverskaya ul. 22, Moscow, 125009 Russia

Aim. To assess the economic burden associated with the absence of lipid-lowering therapy (LLT) in patients with cardiovascular diseases (CVD) and hypercholesterolemia (HCS) in the Russian population in 2016, including direct costs of the health care system and indirect economic losses due to premature death, absenteeism and disability.

Material and methods. The calculation includes data from local population-based studies (prevalence of HCS, treatment coverage and efficiency), as well as Russian statistics on CVD for 2016. Population attributive risk (PAR) was determined, which reflected the incidence of excessive morbidity associated with the lack of HCS therapy in developing CVD for the Russian population, based on LDL cholesterol level. Direct and indirect components of economic burden associated with the absence of LLT have been calculated, as well as the number of deaths with the calculation of "lost years of potential life" lacking to reach the age of 72 years, and losses associated with premature mortality in the economically active age. Indirect costs (economic

losses) included non-received gross domestic product (GDP) due to premature mortality and disability in economically active age and loss of earnings due to temporary disability (TD). To estimate the indirect costs, the number of people of the working age with permanent disability in each of the disability groups has been calculated. The indirect costs due to temporary disability were calculated as payments of salary including for days of incapacity for work multiplied by the number of days of TD according the Russian statistics data.

Results. The absence of LLT in people with HCS increases the risk of CVD related mortality by one third, death due to cerebrovascular diseases, including stroke, by more than a half. PAR was estimated to be 17% for CVD mortality in general, 26% for cerebrovascular diseases. Contribution of HCS and the lack of LLT to morbidity is 29% for ischemic heart disease (IHD), 20% for myocardial infarction. Outpatient calls take the first place among all out-patient care statistics, and those associated with IHD are in the leading position among them. Hospitalization takes the second place. The absence of LLT caused the loss of more than 400,000 years of life in economically active age. The direct costs are determined by expenses for hospitalizations in the presence of IHD. The share of direct costs for hospitalizations is 86%, while in the presence of cerebrovascular diseases it is 76.8%. Payments for disability allowance, which refers to direct non-medical costs, exceed 154 million Russian rubles (RUR) for IHD and 104 million RUR for cerebrovascular diseases. The biggest share of economic burden associated with the lack of LLT in individuals with this risk factor is accounted for indirect economic losses: about 507 billion RUR in IHD, of which more than 90 billion RUR are associated with myocardial infarction. The costs associated with cerebrovascular diseases make up over 305 billion RUR, the vast majority of which is due to stroke: over 248 billion RUR. Due to the low LLT coverage in the Russian Federation, the economic burden associated with its absence is over 80% of the calculated HCS related losses in total.

Conclusion. Economic burden of the lack of LLT in HCS patients is calculated as 530 billion RUR, which is about 0.6% of GDP in 2016, and the largest part of expenditures is related to IHD. The increased awareness of HCS and its improved control with increasing treatment coverage will make possible to lower cholesterol values at the population level, which will also reduce the economic burden of this risk factor for CVD.

Keywords: low lipid-lowering therapy coverage, prevalence of hypercholesterolemia, economic burden associated with the absence of lipid-lowering therapy.

For citation: Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., Karpov O.I., Khudyakov M.B. Economic losses due to low coverage of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):716-724. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724

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

Received / Поступила: 05.10.2018

Accepted / Принята в печать: 11.10.2018

Известно, что атеросклероз, лежащий в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) долгое время протекает бессимптомно, а его первыми проявлениями могут быть такие грозные события, как инсульт, инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть. Дислипидемия лежит в основе атеросклероза, что впервые было показано еще на материалах Фрамингемского исследования. Актуальность проблемы дислипидемии обусловлена высокой распространенностью этого фактора риска (ФР). Наибольшие показатели частоты гиперхолестеринемии (ГХС) отмечены в Европейских странах – 54%, на втором месте Америка – 48%, в Юго-Восточной Азии и Африке этот показатель ниже – 30% и 23%, соответственно [1].

Несмотря на то, что в популяционных исследованиях было показано, что нарушения липидного обмена среди прочих ФР вносят не самый большой вклад в выживаемость [2], пристальное внимание к показателям к уровню липидов и проблеме его контроля обоснован. Так, в чешской популяции снижение смертности за период с 1985 по 2007 гг. было обусловлено, в том числе, снижением уровня общего холестерина (ОХС) [3,4].

Низкий контроль показателей липидного обмена ведет к значительному экономическому ущербу из-за возникновения осложнений. Ранее было показано, что совокупный экономический ущерб ГХС без выделения доли ущерба в связи с отсутствием приема ли-

пидснижающих препаратов в российской популяции (2016 г.) составил 1,29 трлн рублей, что эквивалентно 1,5% валового внутреннего продукта (ВВП) Российской Федерации (РФ), преимущественно, за счет преждевременной смертности и снижения производительности труда [5]. В РФ проблема высокой распространенности нарушений липидного обмена усугубляется низкими показателями приема липидснижающих препаратов [6,7]. Это, в свою очередь, является одной из причин значительных затрат государства в целом [8].

Цель: оценить экономический ущерб, ассоциированный с отсутствием гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов с ССЗ при наличии ГХС в российской популяции в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда.

Материал и методы

Источники данных для расчетов

Данные Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru) – половозрастная структура населения, по возрастной смертности населения по кодам МКБ, экономические параметры (величина ВВП), средней заработной платы и др. за 2016 г.

Данные Годовых форм федерального статистического наблюдения, в том числе, форма 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской органи-

зации, 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 у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и ф. 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (ВН) за 2016 г.

База данных ВОЗ – WHO mortality database [9] и Российская база данных по рождаемости и смертности [10] использована для изучения смертности.

Из результатов, полученных в эпидемиологических исследованиях ЭССЕ-РФ [6] и МЕРИДИАН-РО [11] для расчета PAR были взяты показатели распространенности ГХС, а также частоты приема гиполипидемических препаратов в РФ.

В анализ были включены следующие ССЗ:

ИБС (код МКБ I20-I25)

Инфаркт миокарда (ИМ) (код МКБ I21-22)

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (код МКБ I60-I69)

Ишемический инсульт (ИИ) (I63)

В анализ не включали геморрагический инсульт (коды МКБ I60-I62), был исключен на основании отсутствия риска, ассоциированного с ГХС.

Популяционный атрибутивный риск PAR (Population Attributive Risk), отражающий частоту избыточной заболеваемости, связанной с отсутствием терапии определяли по формуле:

$$PAR = (P_0 + P_1 \times RR - 1) / (P_0 + P_1 \times RR)$$

Для $RR_1 < 1$, определяется PAR по редуцированной формуле:

$$PAR = (P_1 + P_0 / RR - 1) / (P_1 + P_0 / RR)$$

Где: P_1 – доля лиц в популяции лиц с факторами риска (ФР) – имеющих ГХС и не получающих гиполипидемические препараты; P_0 – доля лиц без ФР; RR – (relative risk) относительный риск (ОР) развития заболевания у лиц с ГХС при отсутствии ГЛТ на основании литературных данных, описанных в табл. 1.

Объектом расчетов PAR была вся популяция, PAR был рассчитан для каждого заболевания (ИБС, ИМ, ЦВЗ, ИИ) и использован для определения доли заболеваемости/смертности, ассоциированных с ФР.

Рассчитываемые компоненты экономического ущерба были подробно описаны ранее [5, 12]. На основании количества амбулаторных посещений, госпитализаций (включая дневной стационар) и вызовов СМП по поводу ССЗ в 2016 г. (формы 12 и 14) с использованием стоимости одного обращения/госпитализации по программе государственных гарантий [13], были рассчитаны прямые медицинские затраты. Тарифы, использованные для расчета стоимости госпитализаций при ИМ и инсульте, включенные в анализ, были детально описаны ранее [5, 12]. Объем выплат пособий по инвалидности – прямые немедицинские затраты – рассчитывали по количеству инвалидов каждой группы для ССЗ [14] и по величине пособия по инвалидности [15]. Для расчета потерянных лет потенциальной жизни (ППЖ), то есть лет, недожитых в

Table 1. Relative risk of adverse cardiovascular events associated with insufficient coverage of lipid-lowering therapy, included in the analysis

Таблица 1. Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ассоциированный с недостаточным охватом гиполипидемической терапией, включенный в расчеты

Сердечно-сосудистые события	ОР при отсутствии гиполипидемической терапии (лечение статинами) по сравнению с ее получающими	Источник	PAR при отсутствии гиполипидемической терапии (лечение статинами) по сравнению с ее получающими
Смертность от ССЗ	1,31	[17,18]	0,1734
Смертность от ИБС	1,38	[17,18]	0,2032
Смертность от ИМ	1,39	[19]	0,2087
Смертность от ЦВЗ	1,52	[4,20,44]	0,2602
Смертность от инсульта	1,52	[4,20,44]	0,2602
Заболеваемость ССЗ	1,22	[18]	0,1301
Заболеваемость ИБС	1,61	[18]	0,2921
Заболеваемость ИМ	1,39	[20,44]	0,2083
Заболеваемость ЦВЗ	1,21	[19]	0,1244
Заболеваемость инсультом	1,21	[18,21]	0,1244

ОР – относительный риск, PAR (Population Attributive Risk) – популяционный атрибутивный риск, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

экономически активном возрасте вследствие преждевременной смерти, рассчитывали абсолютное количество летальных исходов – была взята по возрастной смертность населения с указанием причин на 1 млн [9,10] умноженная на численность населения соответствующего возраста и пола с учетом распространенности ГХС и отсутствия ГЛТ. Суммировали число смертей в каждой возрастной группе и умножали на число лет, недожитых до 72 лет для каждой возрастной группы. Прямые немедицинские затраты из-за временной нетрудоспособности вследствие ССЗ, ассоциированных с отсутствием ГЛТ, считали как выплаты заработной платы за дни нетрудоспособности, умноженные на количество дней ВН по данным формы 16-ВН за 2016 г. Непрямые затраты (экономические потери) включали недополученный ВВП вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте. Для оценки не прямых затрат рассчитано число лиц трудоспособного возраста со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидности. Расчетное число неработающих инвалидов трудоспособного возраста было умножено на ВВП на душу населения [16].

Статистический анализ: расчеты выполнены в программе Microsoft Excel 10.0.

Результаты

Относительные риски, включенные в анализ для последующих расчетов, были отобраны по литературным данным – крупным мета-анализам последних лет [4,17–21]. Проанализированы относительные риски (ОР) развития ССЗ при ГХС по сравнению с нормальным уровнем ОХС, описанные нами ранее [5], и далее – ОР отсутствия ГЛТ в сравнении с ее наличием (табл. 1). Продемонстрировано, что отсутствие гиполипидемической терапии у лиц с ГХС на треть увеличивает риск смерти от ССЗ, от ЦВЗ, в том числе, от инсульта – более, чем в половину. Также увеличивается и риск иной заболеваемости (табл. 1). На основании ОР, связанного с отсутствием ГЛТ, был рассчитан PAR – 17%

для смертности от ССЗ в целом, 26% для ЦВБ. Вклад ГХС и отсутствия приема гиполипидемических препаратов в заболеваемость – 29% для ИБС, 20% для инфаркта миокарда.

Количество обращений за медицинской помощью, ассоциированное с ГХС, на основании данных Годовых форм федерального статистического наблюдения и распространенности этого ФР, было детально проанализировано ранее [5]. В настоящем исследовании для оценки прямых медицинских затрат выделено и рассмотрено количество обращений за медицинской помощью, ассоциированное именно с отсутствием ГЛТ (табл. 2). По количеству на первом месте – амбулаторные обращения, а среди них – связанные с ИБС. На втором месте – госпитализации. Выплаты, связанные с ВН, составили для ИБС свыше 271 млн рублей, для ЦВЗ – свыше миллиарда, пособий по инвалидности – свыше 154 млн и свыше 104 млн, соответственно.

В табл. 3 приведены расчетные показатели, необходимые для изучения не прямых потерь, ассоциированных с отсутствием ГЛТ в популяции, в том числе, число случаев выхода на инвалидность в 2016 г. в РФ. Рассчитан показатель социального бремени (ПГПЖ). Отсутствием ГЛТ обусловлено свыше 400 тыс лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте.

Прямые затраты (табл. 4), ассоциированные с отсутствием ГЛТ при наличии ГХС у лиц с ССЗ, в большей степени определяются расходами, связанными с госпитализациями таких пациентов, повторяя те же закономерности, что и при формировании расходов, связанных с ГХС в целом [5]. Например, при наличии ИБС доля прямых затрат на госпитализации – 86%, при наличии ЦВЗ – 76,8%. Рассчитанные выплаты пособий по инвалидности, относящиеся к прямым немедицинским затратам, превышают 154 млн рублей при ИБС и 104 млн рублей при ЦВЗ при наличии ГХС у лиц с ССЗ. Основную долю экономического ущерба, ассоциированного с отсутствием лечения у лиц, имеющих этот ФР, составляют не прямые потери в экономике – свыше 507 млрд рублей при наличии ИБС, из

Table 2. The number of requests for medical care associated with the absence of lipid-lowering therapy in the presence of hypercholesterolemia in patients with cardiovascular diseases in 2016

Таблица 2. Количество обращений за медицинской помощью ассоциированных с отсутствием гиполипидемической терапии при наличии ГХС у пациентов с ССЗ в 2016 г.

	ИБС I20-I25 / из них: инфаркт миокарда I21-I22	ЦВЗ I60-I69 / из них инсульт I60-I64
Обращения за амбулаторной помощью, n	2 231 274 / 39 007	871 489 / 51 491
Госпитализации, n	513 630 / 43 146	148 425 / 52 645
Госпитализации в дневной стационар, n	157 648 / 2 756	61 574 / 3 638
Вызовы скорой медицинской помощи, n	182 274 / 31 228	54 808 / 38 662
ИБС – ишемические болезни сердца, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания		

Table 3. Disability, lost years of potential life and temporary disability associated with the absence of lipid-lowering therapy in the presence of hypercholesterolemia in patients with cardiovascular diseases in 2016

Таблица 3. Инвалидность, потерянные годы потенциальной жизни и временная нетрудоспособность, ассоциированные с отсутствием гиполипидемической терапии при наличии гиперхолестеринемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2016 г.

Параметр	Первичный выход на инвалидность	Число дней ВН	Число смертей	Число ПГПЖ
Ишемические болезни сердца, n	22 666	2 083 479	206 468	425 105
из них: инфаркт миокарда, n	2 670	1 175 119	34 334	76 249
Цереброваскулярные болезни, n	13 023	796 815	100 823	255 576
из них: инсульт, n	3 040	754 651	144 419	208 277

ВН – временная нетрудоспособность, ПГПЖ – потерянные годы потенциальной жизни

Table 4. Economic losses in the Russian Federation due to insufficient intake of lipid-lowering drugs by patients with cardiovascular diseases in the presence of hypercholesterolemia in 2016 (rubles)

Таблица 4. Экономические потери в Российской Федерации, обусловленные недостаточным приемом гиполипидемических препаратов пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии гиперхолестеринемии в 2016 г. (руб)

Параметр	ИБС	ИМ	ЦВЗ	Инсульт
Прямые медицинские затраты системы здравоохранения				
Амбулаторная помощь	2 332 127 571	40 769 867	910 880 313	53 818 906
Стационарная помощь	17 460 517 905	2 766 107 908	3 894 254 562	3 747 431 517
Дневной стационар	92 889 172	2 276 947	85 200 111	5 034 006
СМП	318 614 344	54 586 383	95 803 565	67 580 412
Прямые медицинские затраты системы здравоохранения, всего	19 885 534 648	2 863 741 105	4 986 138 551	3 868 830 835
Прямые немедицинские затраты				
Временная нетрудоспособность	2 715 403 660	1 531 535 714	1 038 490 467	983 537 787
Выплаты пособий по инвалидности	154 341 286	18 179 205	104 737 888	37 149 796
Все прямые затраты	22 755 279 594	4 413 456 024	6 129 366 906	4 889 518 418
Потери в экономике				
Потери ВВП от инвалидности	2 081 429 543	24 516 275	1 412 483 594	500 998 039
Потери ВВП от преждевременной смертности	505 264 528 830	90 626 155 447	303 767 681 434	247 550 195 936
Непрямые затраты, всего	507 345 958 373	90 871 318 202	305 180 165 028	248 051 193 975
Экономический ущерб полный	530 101 237 967	95 284 774 226	311 309 531 934	252 940 712 393

ВВП – валовый внутренний продукт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, СМП – скорая медицинская помощь, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

которых свыше 90 млрд ассоциированы с инфарктом миокарда. Свыше 305 млрд рублей – это затраты, ассоциированные с ЦВЗ, львиная доля которых определяется инсультом – свыше 248 млрд рублей. В связи с низким охватом ГЛТ в РФ экономический ущерб, ассоциированный с ее отсутствием, в 2016 г. составил свыше 80% основного объема экономического ущерба ГХС, рассчитанного ранее [5] (рис. 1). Экономический ущерб, ассоциированный с ИБС, составил свыше 530 млрд рублей, с ЦВЗ – свыше 311 млрд рублей.

Обсуждение

Рассуждая о достижении целевых уровней показателей липидного обмена, нельзя не сказать о так называемом «парадоксе холестерина», о котором идет

широкая дискуссия в научном мире. T.Y. Wang и соавт. показали лучшую выживаемость после острого коронарного синдрома среди лиц, имеющих ГХС в анамнезе в сравнении с теми, у кого низкий уровень ОХС [22]. P.H. Шепель в тематическом обзоре отметил в нескольких исследованиях лиц с хронической сердечной недостаточностью, что более низкие уровни ОХС ассоциированы с худшей выживаемостью [23]. В крупном мета-анализе (100 исследований), не выявившем более высокой смертности после ЧКВ при наличии дислипидемии, также отмечен более низкий уровень смертности у пациентов с ГХС по сравнению с когортой больных с нормальным уровнем холестерина [24]. Вопрос о том, до каких цифр необходимо снижать ОХС, остается дискуссионным. Однако речь в этих работах

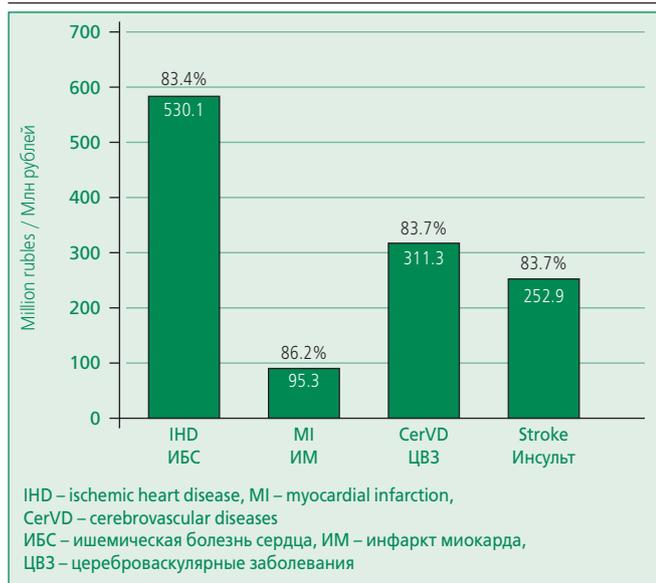


Figure 1. The economic burden (million rubles) associated with the absence of lipid-lowering therapy and its share (%) in the burden structure of hypercholesterolemia as a whole [5] in the Russian Federation in 2016

Рисунок 1. Экономический ущерб (млн руб), ассоциированный с отсутствием гиполипидемической терапии и его доля (%) в структуре ущерба от гиперхолестеринемии в целом [5] в Российской Федерации в 2016 г.

идет именно о низких показателях липидного обмена, тогда как на популяционном уровне снижение смертности от ССЗ обуславливается, в том числе, снижением повышенного уровня ОХС за счет широкого использования статинов [25], что во многом связано, как полагают, с возросшей частотой приема липидснижающих препаратов [26].

В РФ, где распространенность нарушений липидного обмена на уровне популяции весьма высока, на передний план выходит не столько проблема низких значений ОХС, сколько все еще низкий охват лечением при весьма невысокой осведомленности населения о собственных показателях ОХС крови. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, несмотря на снижение популяционных значений ОХС в нашей стране за последние 30 лет [27], частота ГХС среди лиц 25-64 лет составляет 58,4%, высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 68,1% для мужчин и 66,0% для женщин [6,28,29]. Несмотря на такие высокие цифры, осведомленность об уровне ОХС в популяции находится на невысоком уровне. Вместе с тем известно, что именно низкая осведомленность о повышенном уровне ОХС является одним из серьезных барьеров на пути к его контролю на уровне популяции [30]. Только пятая часть мужчин и треть женщин в нашей стране знают свой уровень ОХС, а осведомлены о его повышении только половина тех,

кто знает свой уровень – 13,6% мужчин и 18,2% женщин [7]. Соответственно, для РФ на популяционном уровне на первый план в проблеме дислипидемии выходит не столько сильное снижение показателей, сколько чрезвычайно низкий – 3,7% в популяции в целом – охват лечением [5,7,31–33].

Рост частоты приема гиполипидемических препаратов отмечается во многих странах [34]. Однако крупное европейское исследование EUROASPIRE IV свидетельствует о том, что, несмотря на доказанный эффект статинов при ИБС, по-прежнему недостаточна доля больных, получающих эти препараты, а те, кто их получает, принимают неадекватные дозы [35].

Низкое число лиц в российской популяции, принимающих статины, обескураживает еще и потому, что несомненная польза статинотерапии подтверждена многими исследованиями. Расчетным путем показано, что для пациентов с ССЗ назначение интенсивной статинотерапии экономически обосновано и позволяет увеличить количество лет качественной жизни [36]. С.Р. Гиляревский в научном обзоре, посвященном экономичным стратегиям лечения в кардиологии, приводит данные о колоссальных затратах в США, связанных с атеросклерозом [37]. Автор проанализировал результаты Scandinavian Simvastatin Survival Study, где была показана высокая экономическая эффективность симвастатина в рамках вторичной профилактики ИБС – с учетом прямых затрат стоимость 1 года спасенной жизни за счет терапии этим препаратом составила \$5500 у мужчин и \$10300 у женщин, а в исследовании WOSCOPS стоимость 1 года спасенной жизни за счет уже первичной профилактики составила от \$16000 до \$32000. Д.Ю. Белоусов и соавт. провели оценку влияния использования статинов на прямые медицинские затраты у пациентов высокого риска развития ССЗ в нашей стране с использованием Марковской модели оценки исходов лечения. Авторами было показано, что применение анализируемых ими статинов (симвастатин, аторвастатин и розувастатин) уменьшает прямые медицинские затраты на лечение, и является фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактике ССЗ для пациентов высокого риска [38].

Показано, что прием липидснижающих препаратов, в частности статинов, уменьшает риск возникновения и смертность от ССЗ [39-41]. Эффективность препаратов большинством авторов рассматривалась, исходя из достижения или не достижения целевых значений липидов, а также снижения риска, приходящегося на 1 ммоль/л ОХС или его фракции [42]. Обнаружено, что у лиц с более высокими показателями риск был несколько выше по сравнению с теми, у кого уровни ЛПНП достигли и были ниже 70 мг/дл. В свою очередь, авторы мета-анализа 61 проспектив-

ного исследования показали, что снижение общего холестерина на 1 ммоль/л ассоциировалось с 50% снижением смертности от ИБС среди лиц в возрасте 40-49 лет, с 30% – в возрастной группе 50-69 лет и 20% снижением – в возрасте 70-89 лет [43]. Тогда как по результатам другого мета-анализа уменьшение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л приводило к 12% снижению риска смерти от всех причин, 27% снижению коронарной смертности и риска возникновения инфаркта миокарда [44].

P. Lindgren и соавт. показали, что отсутствие ГЛТ ассоциировано со значительными затратами системы здравоохранения в связи с развитием осложнений [8]. В то же время назначение ГЛТ, как показали многочисленные исследования, не только эффективно с точки зрения медицины, но и экономически более выгодно для государства. Снижение на 1 ммоль/л концентрации общего холестерина или его фракций в крови снижало риск возникновения коронарной патологии почти наполовину, а также смертности от нее в среднем на 10% [43,44]. Вместе с тем, полученные в исследовании данные показывают, что свыше 80% экономического ущерба, ассоциированного с ГХС, в России обусловлено именно отсутствием приема липидснижающих препаратов.

Применение препаратов нового класса – ингибиторов фермента PCSK9 алирокумаба и эволокумаба – открывает дополнительные возможности коррекции ГХС с положительным влиянием не только на липидный профиль, но и на твердые конечные точки ССЗ, особенно, у больных наследственной ГХС. При этом результаты моделирования влияния алирокумаба на бюджет свидетельствуют о снижении нагрузки на бюджет на 48,61% у больных высокого сердечно-сосудистого риска с семейной ГХС и рефрактерностью к стандартной ГЛТ. Экономия возникает, в том числе, за счет меньшей потребности в дорогостоящей процедуре афереза липидов плазмы крови при применении али-

рокумаба [45]. Исследования экономического эффекта применения препаратов этой группы в нашей стране целесообразно продолжить на основе изучения реальной практики назначений.

Заключение

В РФ экономический ущерб от ГХС у лиц с ССЗ во многом обусловлен крайне низким охватом гиполипидемическими препаратами. В 2016 г. наибольшие расходы наблюдаются у пациентов с ИБС – свыше 530 млрд рублей, что составляет около 0,6% ВВП, свыше 311 млрд рублей у пациентов с ЦВЗ. Вместе с тем результаты исследования поднимают важные проблемы: повышение информированности населения о знании параметров собственного здоровья, в частности, о показателях липидного обмена – задача, стоящая не только перед медицинским сообществом. Ее решение много шире – важна роль средств массовой информации в донесении информации, а также работодателя в обеспечении охвата профилактическими осмотрами на уровне популяции. Вторая часть проблемы – охват лечением и увеличение контроля показателей липидного обмена среди лиц с ГХС. Увеличение информированности о наличии ГХС и улучшение контроля при росте охвата лечением позволят снизить значение ОХС на популяционном уровне, что повлечет и снижение экономического ущерба, ассоциированного с данным фактором риска.

Конфликт интересов: Статистическая обработка данных исследования проведена при поддержке компании АО «Санofi Россия» (Москва), что никоим образом не повлияло на результаты и собственное мнение авторов.

Disclosures: The processing of the survey data was performed with the support of the Public Company "Sanofi Russia" (Moscow), which in no way affected the results and the authors' own opinion.

References / Литература

1. McAloon C.J. et al. The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *Int J Cardiol.* 2016;224:256-64. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.026.
2. Konstantinov V.V., Deev A.D., Balanova Yu.A., et al. The cardiovascular risk profile and its contribution to survival in Moscow men and women aged 35-64 years. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(1):3-7. (In Russ.) [Константинов В.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и соавт. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35-64 лет. *Профилактическая Медицина.* 2013;16(1):3-7].
3. Bruthans J., Cifková R., Lánská V. et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2012;21(7):829-39. doi:10.1177/2047487312469476.
4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98. doi:10.1056/NEJMs053935.
5. Kontsevaya A.V., Balanova Y.A., Imaeva A.E., et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(3):393-401. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401].
6. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В. А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая Медицина.* 2016;19(1):15-23]. doi:10.17116/profmed201619115-23.
7. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. М.В.А. и соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2016;15(4):29-37]. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
8. Lindgren P., Eriksson J., Buxton M. et al. The economic consequences of non-adherence to lipid-lowering therapy: Results from the Anglo-Scandinavian-Cardiac Outcomes Trial. *International Journal of Clinical Practice.* 2010;64(9):1228-34. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02445.x.
9. WHO Mortality Database. WHO: World Health Organization; 2014. [cited by Oct 21, 2018] Available from: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/.

10. Russian database on fertility and mortality. [cited by Oct 21, 2018] Available from: http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description (In Russ.) [Российская база данных по рождаемости и смертности (РосБРС)]. [цитировано 21.10.2018] Доступно на: http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description.
11. Filippov E.V., Balanova Yu.A. Dyslipidemia and its relationship with chronic non-communicable diseases (according to the MERIDIAN-RO study). *Medicinskij Sovet.* 2015;12:104-10. (In Russ.) [Филлипов Е. В., Баланова Ю. А. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Медицинский Совет.* 2015;12:104-10].
12. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova YA. et al. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):156-66. (In Russ.) [Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(2):156-66]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
13. 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». [cited by Oct 21, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71189846/> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. №1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016»] [цитировано 21.10.2018]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71189846/>.
14. The demographic yearbook of Russia. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2017 (In Russ.) [Демографический ежегодник России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017].
15. Government Decision №247 of 18.03.2015 “On the approval of the indexation coefficient from 01/04/2015 of social pensions” [cited by Oct 21, 2018]. Available from: <http://base.garant.ru/70913974/> (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 18.03.2015 №247 “Об утверждении коэффициента индексации с 01.04.2015 социальных пенсий”.] [цитировано 21.10.2018]. Доступно на: <http://base.garant.ru/70913974/>.
16. 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” [cited by Oct 21, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70070542/> [Приказ МЭР РФ, МЗ и СР РФ, Минфина РФ и ФССГ от 10 апреля 2012 г. №192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения»] [цитировано 21.10.2018]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70070542/>.
17. Gutierrez J., Ramirez G., Rundek T., et al. Statin Therapy in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):909-19. doi:10.1001/archinternmed.2012.2145.
18. Taylor F, Ward K., Moore T. H. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD004816. doi:10.1002/14651858.CD004816.pub5.
19. Conly J., Clement F., Tonelli M., et al. Cost-effectiveness of the use of low- and high-potency statins in people at low cardiovascular risk. *CMAJ.* 2011;183(16):1189-202. doi:10.1503/cmaj.101281.
20. Ford E.S., Capewell S. Trends in Total and Low-Density Lipoprotein Cholesterol among U.S. Adults: Contributions of Changes in Dietary Fat Intake and Use of Cholesterol-Lowering Medications. *PLoS One.* 2013;8(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0065228.
21. Guzman-Castillo M., Ahmed R., Hawkins N. et al. The contribution of primary prevention medication and dietary change in coronary mortality reduction in England between 2000 and 2007: a modelling study. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006070. doi:10.1136/bmjopen-2014-006070.
22. Wang W., Zhang B. Statins for the prevention of stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(3):e92388. doi:10.1371/journal.pone.0092388.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
24. Wang T.Y., Newby L.K., Chen A.Y. et al. Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2009;32(9):E22-8. doi:10.1002/clc.20518.
25. Shepel R.N. Cholesterol paradox in patients with chronic cardiac insufficiency modern state of the problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;13:61-5. (In Russ.) [Шепель Р.Н. «Парадокс холестерина» у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский Совет.* 2016;13:61-5]. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-61-65.
26. Bundhun P.K., Wu Z.J., Chen M.H. Impact of Modifiable Cardiovascular Risk Factors on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of 100 Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2313. doi:10.1097/MD.0000000000002313
27. Mensah G.A., Wei G. S., Sorlie, P. D. et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circulation Research.* 2017;120(2):366-80. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
28. Hopstock L.A., Børnaa K. H., Eggen A. E., et al. Longitudinal and secular trends in total cholesterol levels and impact of lipid-lowering drug use among Norwegian women and men born in 1905-1977 in the population-based Tromsø Study 1979-2016. *BMJ Open.* 2017;7(8):e015001. doi:10.1136/bmjopen-2016-015001.
29. Ezhov M.V. Recent progress in the management of atherosclerosis and hyperlipidemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;7:5-10. (In Russ.) [Ежов М.В. Последние достижения в ведении атеросклероза и гиперлипидемии. *Медицинский Совет.* 2017;7:5-10]. doi:10.21518/2079-701X-2017-7-5-10.
30. Shalnova S.A., Vilkov V.G., Metelskaya V.A. et al. Thirty-year changes in average blood lipids levels in populations of the Russian Federation and the USA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):4-11 (In Russ.) [Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А. и др. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):4-11]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11.
31. Voevoda M.I., Kovalkova N.A., Ragino Yu.I. et al. Prevalence of metabolic syndrome in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers. *Ter Arkhiv.* 2016;88(10):51-6 (In Russ.) [Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., и др. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический Архив.* 2016;88(10):51-6]. doi:10.17116/terarkh2016881051-56.
32. Serebyakova V.N., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S. et al. Abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism in population of female intellectual workers. *Siberian Medical Journal.* 2014;29(2):79-84. (In Russ.) [Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Кавешников В.С. и др. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2014;29(2):79-84]. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-2-79-84.
32. Wadhwa R.K., Steen D. L., Khan I., et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):472-89. doi:10.1016/j.jacl.2015.11.010.
33. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):612-6. (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Анализ клинической практики. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(6):612-616]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
34. Smetnev S.A., Ershova A.I., Bogdanova R.S. et al. The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 2011-2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(6):622-30. (In Russ.) [Сметнев С.А., Ершова А.И., Богданова Р.С. и др. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015 г. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(6):622-30]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
35. Eriksson M., Forslund A.S., Jansson J.H., et al. Greater decreases in cholesterol levels among individuals with high cardiovascular risk than among the general population: The northern Sweden MONICA study 1994 to 2014. *Eur Heart J.* 2016;37(25):1985-92. doi:10.1093/eurheartj/ehw052.
36. Reiner Ž., De Backer G., Fras Z. et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
37. Stam Slob M.C., van der Graaf Y., Greving J.P. et al. Cost-effectiveness of intensifying lipid-lowering therapy with statins based on individual absolute benefit in coronary artery disease patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2). pii: e004648. doi:10.1161/JAHA.116.004648.
38. Gilyarevsky S.R., Orlov V.A., Sycheva E.Yu. Economical strategies of treatment in cardiology. *Emergency Medicine.* 2007;3(10):56-65 (In Russ.) [Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Сычева Е.Ю. Экономические стратегии лечения в кардиологии. *Медицина Неотложных Состояний.* 2007;3(10):56-65].
39. Belousov D.Yu., Afanasyeva E.V., Beketov A.S., et al. Forecasting the effect of statins on direct medical costs in secondary prevention in patients with a high risk of developing cardiovascular diseases. *Good Clinical Practice.* 2011;1:97-115. (In Russ.) [Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Бекетов А.С. и др. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Качественная Клиническая Практика.* 2011;1:97-115].
40. Blackburn D.F., Dobson R.T., Blackburn J.L. et al. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy.* 2005;25(8):1035-43. doi:10.1592/phco.2005.25.8.1035.
41. Foody J.M., Joyce A.T., Rudolph A.E. et al. Cardiovascular outcomes among patients newly initiating atorvastatin or simvastatin therapy: A large database analysis of managed care plans in the United States. *Clin Ther.* 2008;30(1):195-205. doi:10.1016/j.clinthera.2008.01.00.
42. Wei L., Wang J., Thompson P. et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart.* 2002;88(3):2293-3. doi:10.1136/heart.88.3.229.
43. Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M., et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *JACC.* 2005;45(10):1644-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.080.
44. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370(9602):1829-39. doi:10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
45. Ziryayov S.K., Diakov I.N. Expected economic effect of the alirocumab administration in patients with hypercholesterolemia and high cardiovascular risk. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2018;27(1):90-6 (In Russ.) [Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Прогнозный экономический эффект применения алирокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2018;27(1):90-6].

About the Authors:

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

Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, 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

Oleg I. Karpov – MD, PhD, Professor, Head of Health Economics and Outcomes Research Group, Public Company “Sanofi Russia”

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:

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

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

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

Карпов Олег Ильич – д.м.н., профессор, руководитель группы по экономике здравоохранения АО «Санофи Россия»

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

Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции

Оксана Михайловна Драпкина¹, Руслан Николаевич Шепель^{1*},
Светлана Анатольевна Шальнова¹, Александр Дмитриевич Деев¹,
Юлия Андреевна Баланова¹, Светлана Евгеньевна Евстифеева¹,
Юлия Валерьевна Жернакова², Асия Эмверовна Имаева¹,
Анна Владимировна Капустина¹, Галина Аркадьевна Муромцева¹,
Оксана Петровна Ротарь³, Евгений Владимирович Шляхто³,
Сергей Анатольевич Бойцов² от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Участники исследования ЭССЕ-РФ: **Владивосток:** Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В.; **Владикавказ:** Толпаров Г.В.; **Вологда:** Шабунова А.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В.; **Волгоград:** Недогада С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А. А.; **Воронеж:** Фурменко Г.И., Черных Т.М., Овсянникова В.В., Бондарцов Л.В.; **Иваново:** Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутимова О.А.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А. А., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Косинова А.А., Филоненко И.В., Байкова О.А.; **Москва:** Гомыранова Н.В., Оганов Р.Г., Ощепкова Е.В.; **Оренбург:** Либис Р.А., Лопина Е.А., Басырова И.Р.; **Самара:** Дупляков Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И.; Конради А.О.; **Томск:** Трубачева И.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.

Ожирение является одним из главных факторов риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа. В последнее время активно обсуждается вопрос о преимуществах и недостатках в использовании различных антропометрических индексов: индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), коэффициента отношения окружности талии к росту (ОТ/рост), индекс «продукта накопления липидов» (ИПНЛ), индекс висцерального ожирения (ИВО).

Цель. Провести анализ антропометрических показателей ожирения (ИМТ, ОТ, отношение ОТ/рост, ИВО, ИПНЛ) в зависимости от наличия СД 2 типа среди взрослого населения Российской Федерации.

Материал и методы. В анализ включили результаты исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012-2014 гг. в 13 регионах Российской Федерации. Всего обследовано 20878 человек в возрасте 25-64 лет (8058 мужчин и 12820 женщин). Проанализированы следующие показатели у лиц с/без СД 2 типа: возраст; пол; антропометрические показатели: рост, вес, ОТ; статус курения («никогда не курил», «курил», «курит сейчас»); потребление алкоголя, которое ранжировали на «никогда в течение последнего года» и «много» (≥ 168 г этанола в неделю для мужчин и ≥ 84 г этанола в неделю для женщин); уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления; частоту сердечных сокращений (ЧСС); уровень глюкозы, общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ); отношение ОТ/рост; ИВО; ИПНЛ, ИМТ.

Результаты. После коррекции по возрасту, региону проживания у мужчин в многофакторную регрессионную модель были отобраны: уровень ОХ, уровень глюкозы и чрезмерное потребление алкоголя, а из антропометрических индексов – ИМТ и ИВО. Среди женщин отобраны те же факторы, но вместо алкоголя в модель включено САД, а вместо ИМТ – ОТ/рост. ИВО продемонстрировал наибольшую степень ассоциации с СД 2 типа вне зависимости от пола с учетом поправок на возраст и регион проживания (у мужчин отношение шансов 1,085; $p=0,0001$; у женщин отношение шансов 1,136; $p=0,0001$). Таким образом, общим для обоих полов оказался ИВО – предиктор СД 2 типа в популяции трудоспособного возраста.

Заключение. ИВО имеет статистически значимые ассоциации с СД 2 типа. В российской популяции для измерения степени абдоминального ожирения ИВО является лучшим суррогатным маркером, и может быть использован для определения наличия СД 2 типа в клинической практике. Скрининг повышенных значений ИВО у здоровых лиц и больных предиабетом может служить руководством для целенаправленных агрессивных профилактических вмешательств.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, антропометрические индексы, индекс массы тела, окружность талии, индекс висцерального ожирения, индекс «продукта накопления липидов», скрининг.

Для цитирования: Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Жернакова Ю.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Ротарь О.П., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Основные антропометрические индексы и сахарный диабет 2 типа в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):725-732. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-725-732

Basic Anthropometric Indices and Diabetes Mellitus Type 2 in Russian Population

Oxana M. Drapkina¹, Ruslan N. Shepel^{1*}, Svetlana A. Shalnova¹, Alexander D. Deev¹, Yulia A. Balanova¹, Svetlana E. Evstifeeva¹, Yulia V. Zhernakova², Asia E. Imaeva¹, Anna V. Kapustina¹, Galina A. Muromtseva¹, Oxana P. Rotar³, Evgeny V. Shlyakhto³, Sergey A. Boytsov² on behalf of the participants of the ESSE-RF epidemiological study

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

²National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

³Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

Participants of the ESSE-RF Study: **Vladivostok:** Kulakova N.V., Nevzorova V.A., Shestakova N.V., Mokshina M.V., Rodionova L.V.; **Vladikavkaz:** Tolparov G.V.; **Vologda:** Shabunova A.A., Kalashnikov K.N., Kalachikova O.N., Popov A.V.; **Volgograd:** Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Lediaeva A.A.; **Voronezh:** Chernyih T.M., Furmenko G.I., Ovsiannikova V.V., Bondarcov L.V.; **Ivanovo:** Belova O.A., Romanchuk S.V., Nazarova O.A., Shutemova O.A.; **Kemerovo:** Barbarash O.L., Artamonova G.V., Indukaeva E.V., Mulerova T.A., Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Tabakaev M.V., Danilchenko I.V.; **Krasnoyarsk:** Grinshtein Yu.I., Petrova M.M., Danilova L.K., Evsiukov A.A., Shabalina V.V., Ruph R.R., Kosinova A.A., Filonenko I.V., Baykova O.A.; **Moscow:** Gomyranova N.V., Oganov R.G., Oshepkova E.V.; **Orenburg:** Libis R.A., Basyrova I.R., Lopina E.A.; **Samara:** Dupliakov D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A.; **St. Petersburg:** Konradi A.O., Baranova E.I.; **Tomsk:** Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebriakova V.N.; **Tyumen:** Efanov A. Yu., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shalaev S.V.

Obesity is one of the main risk factors for type 2 diabetes developing. The question of the advantages and disadvantages of using various anthropometric indices [body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHR), lipid accumulation product index (LAPI), visceral obesity index (VOI)] has been under discussion lately.

Aim. To perform an analysis of anthropometric obesity indicators (BMI, WC, WHR, VOI, LAPI) depending on the presence of type 2 diabetes in the adult population of the Russian Federation.

Material and methods. The results of the study "Epidemiology of Cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation" (ESSE-RF) performed in 2012-2014 in 13 regions of the Russian Federation are included into the analysis. People aged 25-64 years (n=20878; 8058 men and 12820 women) were examined. The following indicators in people with/without type 2 diabetes were analyzed: age; sex; anthropometric indicators: height, weight, WC; smoking status ("never smoked", "smoked", "smokes now"); alcohol consumption, which was ranked for "never in the last year" and "a lot" (≥ 168 g of ethanol per week for men and ≥ 84 g of ethanol per week for women); the level of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure; heart rate (HR); levels of glucose, total cholesterol (TC), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG); WHR; VOI; LAPI, BMI.

Results. Levels of TC and glucose, excessive alcohol consumption, BMI were selected in a multifactor regression model in men after adjusting for age, region of residence and IVO. The same factors (SBP instead of alcohol and BMI instead of WHR were included in the model) were selected in women. VOI showed the greatest degree of association with type 2 diabetes regardless of gender after adjusting for age and region of residence (in men odds ratio 1,085; $p=0.0001$; in women odds ratio 1,136; $p=0.0001$). Thus, VOI (predictor of type 2 diabetes in population of working age) was common to both sexes.

Conclusion. VOI has statistically significant associations with type 2 diabetes. VOI is the best surrogate marker for measuring the degree of abdominal obesity in the Russian population and can be used to determine the presence of type 2 diabetes in clinical practice. Screening for elevated VOI values in healthy individuals and patients with pre-diabetes can serve as a guide for targeted aggressive preventive interventions.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, anthropometric indices, body mass index, waist circumference, visceral obesity index, "lipid accumulation product" index, screening.

For citation: Drapkina O.M., Shepel R.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A., Evstifeeva S.E., Zhernakova Y.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Rotar O.P., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. on behalf of the participants of the ESSE-RF epidemiological study. Basic Anthropometric Indices and Diabetes Mellitus Type 2 in Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):725-732. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-725-732

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.n.shepel@mail.ru

Received / Поступила: 12.07.2018

Accepted / Принята в печать: 19.07.2018

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой одну из самых значимых проблем системы здравоохранения не только в России, но и во всем мире. Согласно данным Государственного регистра больных СД общая численность пациентов с СД на 31.12.2016 г. в России составила 4,348 млн человек (3% населения), из них с СД 2 типа – 92% (4001860 чел.) [1]. Диабет снижает качество и продолжительность жизни и связан с большим числом осложнений, среди которых наиболее опасны заболевания сердечно-сосудистой системы. Так, в 2016 г. 49,5% пациентов с СД 2 типа умерли от хронической сердечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и острых сердечно-сосудистых нарушений [1]. Несмотря на

очевидные успехи в диагностике и лечении, СД 2 типа остается ведущей причиной таких осложнений, как гипертония (40,6%), диабетическая нейропатия (18,6%), диабетическая ретинопатия (10,3%) и ишемическая болезнь сердца (11,0%) [1].

СД 2 типа чаще всего встречается среди взрослого населения – в 2016 г. показатель распространенности заболевания составил 3286,6 случая на 1 млн взрослых, в возрастной группе «дети» – 5,34 случая на 100 тыс, в возрастной группе «подростки» – 6,82 случая на 100 тыс, что существенно больше по сравнению с данными 2015 г. во всех возрастных группах [1].

Ожирение является одним из главных факторов риска развития СД 2 типа ввиду общности патогенеза

заболеваний. Во многом увеличение распространенности СД 2 типа определяется ростом новых случаев ожирения, что вызывает обеспокоенность медицинской общественности всего мира. Эпидемия ожирения, охватившая все страны мира, включая Россию, является результатом избыточного потребления высококалорийных продуктов, недостаточной физической активности и глобальной тенденции приверженности к малоподвижному образу жизни [2]. Все это привело в сравнении с данными 1980 г. к увеличению распространенности ожирения во всем мире почти в 2 раза – в 2014 г. 39% взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, 13% страдали ожирением [3]. В нашей стране распространенность ожирения также имеет тенденцию к росту – в период с 1993 по 2013 гг. она выросла в 2 раза [4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) избыточный вес и ожирение служат причиной 44% случаев диабета, 23% случаев ишемической болезни сердца и от 7% до 14% некоторых видов рака [5-6]. Ожидается, что распространенность диабета, ассоциированного с ожирением, достигнет 300 млн к 2025 г. [7].

В 1995 г. ВОЗ рекомендовало использовать в классификации ожирения индекс массы тела (ИМТ), который представляет собой показатель, равный весу пациента (в килограммах) разделенный на рост (в метрах) в квадрате. Нормальным считают ИМТ от 18,5 до 24,5 кг/м². ИМТ имеет много преимуществ, особенно при использовании в крупных эпидемиологических скрининговых программах. Вместе с тем, в особых клинических ситуациях, использование ИМТ может привести к ряду тактических ошибок, поскольку этот показатель имеет ограничения в использовании. В частности, ИМТ не может служить корректным свидетельством наличия (или отсутствия) избыточной массы тела среди молодых пациентов с развитой мышечной системой, пожилых пациентов с отеками, детей с незаконченным периодом роста, беременных женщин. ИМТ не отражает распределение жировой ткани в организме, более того, при снижении массы безжировых тканей, особенно среди пожилых, ИМТ может оказаться низким даже при ожирении [8]. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография являются «золотым стандартом» при диагностике ожирения, однако эти методы не подходят для рутинной клинической практики, так как они достаточно трудоемкие, дорогостоящие и вредные для здоровья при частом использовании. В связи с этим остается актуальным поиск новых способов определения лиц с избыточной массой тела и ожирением.

В последние годы весьма активно обсуждается вопрос об использовании различных антропометрических индексов ожирения. Так, изучается рациональ-

ность использования показателя окружности талии (ОТ), коэффициента отношения окружности талии к росту (ОТ/рост), индекса «продукта накопления липидов» (ИПНЛ), индекса висцерального ожирения (ИВО).

Доказано, что риск развития заболеваний, который ассоциируется с избыточной массой тела, в большей степени зависит от особенностей распределения жировой клетчатки по сравнению со степенью ожирения согласно ИМТ [9-10]. В частности, особое внимание уделяют абдоминальному (висцеральному) ожирению. Риск метаболических нарушений у женщин повышен при ОТ ≥ 80 см., у мужчин ≥ 94 см и считается высоким при ОТ у женщин ≥ 88 см, у мужчин ≥ 102 см. В настоящее время установлено, что распространенность СД 2 типа увеличивается с ростом показателя ОТ [11, 12]. Имеются данные о том, что комплексный анализ значений ИМТ и ОТ позволяет более точно установить абдоминальный тип ожирения, а совместный анализ ИМТ и ОТ/рост могут идентифицировать повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний лучше, чем при использовании только ИМТ [13, 14].

Вместе с тем все чаще в зарубежной литературе встречаются два новых показателя – ИВО и ИПНЛ. ИВО – это эмпирико-математическая модель, гендерно-специфическая, созданная на основе антропометрических измерений, таких как ИМТ, ОТ и биохимических параметров – уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). ИПНЛ – показатель, который рассчитывается как комбинация уровней ОТ и уровня ТГ в плазме натощак. Установлено, что высокие значения ИВО и ИПНЛ ассоциируются с риском развития СД 2 типа [15].

В то же время в России крупномасштабных исследований по оценке перечисленных антропометрических индексов ожирения к настоящему времени не проводилось.

В связи с этим целью настоящего исследования – провести анализ указанных антропометрических показателей ожирения в зависимости от наличия СД 2 типа среди взрослого населения Российской Федерации.

Материал и методы

В анализ включили результаты исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012-2014 гг. в 13 регионах Российской Федерации. Всего обследовано 20878 человек в возрасте 25-64 лет, в том числе 8058 мужчин и 12820 женщин [16]. Проанализированы следующие показатели: возраст; пол; антропометрические показатели: рост, вес, ОТ; статус курения («никогда не ку-

рил», «курил», «курит сейчас»); потребление алкоголя, которое ранжировали на «никогда в течение последнего года» и «много» – ≥ 168 г этанола в нед для мужчин и ≥ 84 г этанола в нед для женщин; уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД); частоту сердечных сокращений (ЧСС); уровень глюкозы, общего холестерина (ОХ), ХС ЛПВП, ТГ.

Наличие у пациента СД 2 типа определяли при положительном ответе на вопрос «говорил ли вам когда-либо врач, что у вас есть СД 2 типа?». АД измерялось по стандартному протоколу помощью автоматического тонометра OMRON. ЧСС измеряли на лучевой артерии за 60 с. Массу тела (без уличной одежды и обуви) определяли с помощью калиброванных цифровых плоскостных весов с точностью до 0,1 кг с округлением до ближайшего килограмма. Рост (без обуви) измеряли до ближайшего 0,1 см с использованием ростомера. ИМТ рассчитывали как отношение массы тела (кг) к площади ее поверхности (рост, м²). Ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 кг/м². ОТ определялась в положении стоя по стандартной методике. Абдоминальное ожирение констатировали при ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин. Отношение ОТ/рост рассчитывали по формуле: ОТ/рост=ОТ(см)/рост(см)×100. ИВО рассчитывали по следующим формулам [17]:

- Мужчины:
ИВО=[ОТ/39,68+(1,88×ИМТ)]×(ТГ/1,03)×(1,31/ХС ЛПВП);

- Женщины:
ИВО=[ОТ/36,58+(1,89×ИМТ)]×(ТГ/0,81)×(1,52/ХС ЛПВП).

ИПНЛ рассчитывали по следующим формулам [18]:

- Мужчины: ИПНЛ=(ОТ-65)×ТГ;
- Женщины: ИПНЛ=(ОТ-58)×ТГ.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проводился расчет средних значений и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), квантилей и ранговых статистик. Использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедур SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), метод логистической регрессии (PROC LOGISTIC). Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95%ДИ) ассоциаций антропометрических индексов с СД. Надежность моделей оценивалась с помощью ROC-анализа. Уровень статистической значимости отмечался как значимый при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлена общая характеристика обследуемых лиц.

Большинство факторов риска преобладало среди мужской части населения независимо от наличия СД 2 типа. Так, частота таких факторов риска, как курение, употребление чрезмерного количества алкогольных напитков встречались в 2,2 и 1,5 раза чаще у мужчин с диагностируемым СД 2 типа по сравнению с жен-

Table 1. General data of multivariate analysis
Таблица 1. Общие данные многофакторного анализа

Параметр	Мужчины			Женщины		
	СД 2 типа (-)	СД 2 типа (+)	p	СД 2 типа (-)	СД 2 типа (+)	p
Курение, %	38,8±0,56	43,9±2,82	0,4369	13,5±0,33	19,1±3,11	0,7981
Алкоголь:						
• Не употребляли в течение последнего года, %	21,4±0,47	24,2±2,42	0,1718	23,9±0,39	28,5±3,22	0,0006
• «чрезмерно много», %	5,9±0,28	7,0±1,64	0,9596	2,0±0,14	4,7±1,88	0,0177
САД, мм.рт.ст.	134,6±0,19	139,8±0,96	0,0001	127,3±0,15	135,6±1,26	0,0001
ДАД, мм.рт.ст.	83,4±1,2	86,1±0,66	0,0001	79,3±0,09	82,2±0,73	0,0001
ЧСС, ударов в минуту	72,4±0,12	77,9±0,45	0,0001	73,9±0,09	78,5±0,99	0,0001
ОХ, ммоль/л	5,3±0,01	5,5±0,07	0,8314	5,3±0,01	5,6±0,10	0,9212
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,01	9,5±0,22	0,0001	4,9±0,01	8,5±0,24	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,0	1,2±0,02	0,0001	1,5±0,0	1,3±0,03	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,5±0,01	2,5±0,11	0,0001	1,2±0,01	2,0±0,10	0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,4±0,05	29,7±0,26	0,0001	27,2±0,05	31,5±0,55	0,0001
ОТ, см	92,5±0,015	97,9±0,8	0,0001	83,5±0,12	93,1±1,18	0,0001
ОТ/рост	52,6±0,08	55,8±0,44	0,0001	51,3±0,08	57,5±0,72	0,0001
ИВО	1,70±0,02	3,29±0,23	0,0001	1,65±0,01	3,06±0,18	0,0001
ИПНЛ	45,5±0,88	91,2±5,9	0,0001	35,4±0,31	74,5±4,72	0,0001

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХ – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИВО – индекс висцерального ожирения, ИПНЛ – индекс «продукта накопления липидов»

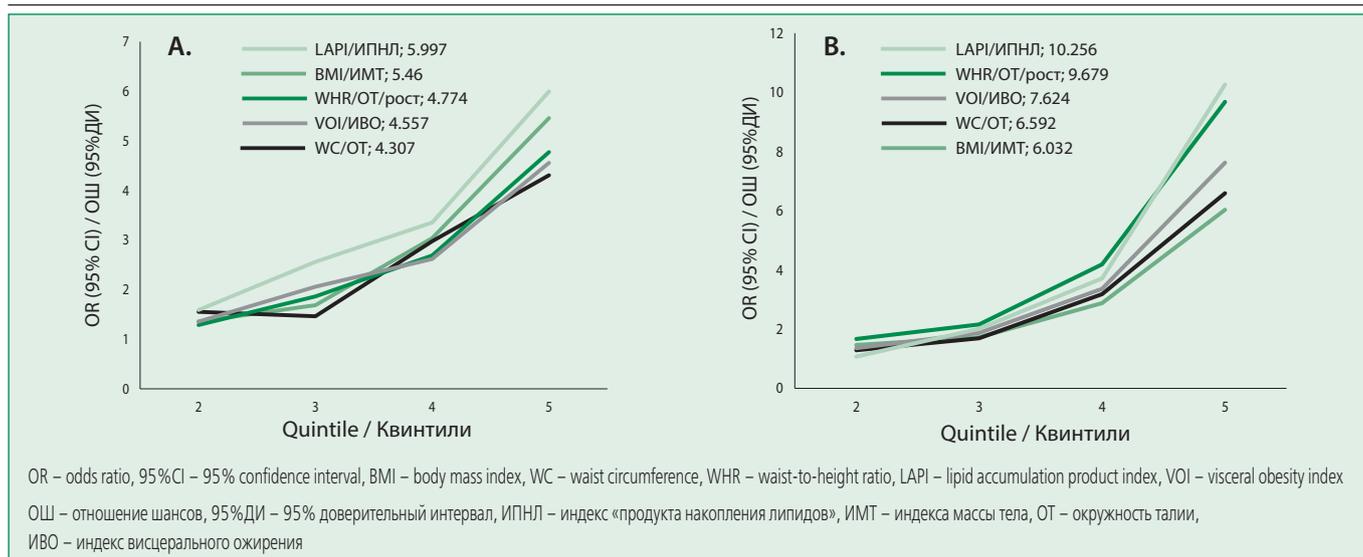


Figure 1. Associations of type 2 diabetes with anthropometric indices depending on gender adjusted for age and residence region (A. Men; B. Women)

Рисунок 1. Ассоциации СД 2 типа с антропометрическими индексами с учетом поправок на возраст и регион проживания в зависимости от пола (А. Мужчины, В. Женщины)

щинами с СД 2 типа, соответственно ($43,9 \pm 2,82\%$ и $7,0 \pm 1,64\%$ против $19,1 \pm 3,11\%$ и $4,7 \pm 1,88\%$, соответственно). Однако статистически значимых различий между лицами с СД 2 типа и без него выявлено не было. Отсутствие факта употребления алкоголя, равно как и чрезмерное его потребление не ассоциировалось с наличием СД 2 типа у мужчин, однако статистически значимо чаще наблюдалось у женщин с СД 2 типа. Мужчины в сравнении с женщинами имели более высокие показатели уровня САД и ДАД, при этом данные ассоциации отмечались вне зависимости от наличия/отсутствия у пациента СД 2 типа.

У лиц с СД 2 типа наблюдали ожидаемо повышенный уровень глюкозы в крови, который у мужчин был статистически значимо выше, чем у женщин ($9,5 \pm 0,22$ ммоль/л против $8,5 \pm 0,24$ ммоль/л). Как у мужчин, так и у женщин средний уровень ХС ЛПВП был ниже при наличии СД 2 типа, в то время как уровни ОХ и ТГ были выше по сравнению с лицами без СД 2 типа. Средние значения ИМТ, ОТ, ОТ/рост, ИВО и ИПНЛ вне зависимости от пола участников были выше в группе пациентов с СД 2 типа.

Однако, если ИМТ бы одинаков у лиц обоего пола, как и ОТ/рост и ИВО, то ОТ и ИПНЛ были выше у мужчин, как у лиц с СД 2 типа, так и без него.

На следующем этапе анализа полученные данные стандартизировали по возрасту и региону проживания участников исследования и оценили зависимость антропометрических индексов от наличия у пациента СД 2 типа. Обнаружено, что у мужчин наиболее слабый градиент увеличения СД 2 типа отмечался при увеличении ОТ, в то время как у женщин наиболее слабая связь регистрировалась с ростом ИМТ (рис. 1).

Существенные ассоциации с СД 2 типа у мужчин продемонстрировали ИПНЛ и ИМТ – с ростом ИПНЛ и ИМТ вероятность СД 2 типа возрастала в 6,0 и 5,5 раз, соответственно. Среди женщин увеличение ИПНЛ и ОТ/рост статистически значимо и наиболее выразительно свидетельствовало о наличии СД 2 типа – вероятность наличия заболевания увеличивалась в 10,3 и 9,7 раз, соответственно.

При построении многофакторной модели ассоциаций СД 2 типа и антропометрических индексов были отобраны ИМТ, ОТ/рост и ИВО, в то время как ИПНЛ как у мужчин, так и у женщин не ассоциировался с СД 2 типа (табл. 2). Сильные ассоциации наблюдались с ИВО как у мужчин, так и у женщин. Интересно, что в множественной логистической регрессии ассоциация СД 2 типа при последовательном добавлении исследуемых антропометрических индексов после коррекции на другие факторы риска наибольшая ассоциативная связь у мужчин наблюдалась с ИМТ, а у женщин с ОТ/рост. Однако ассоциация СД и ИВО, хотя и менее выраженная, наблюдались у лиц обоего пола (табл. 3). Следует отметить, что ассоциации всех отобранных антропометрических индексов с СД более выражены у женщин.

Полученная модель была проверена на статистическую значимость с помощью ROC-анализа (рис. 2) Оказалось, что площадь под кривой (AUC) для мужчин и женщин составила 0,78 и 0,76, соответственно.

Обсуждение

В рамках настоящего исследования мы подтвердили, что ожирение является важным фактором риска наличия СД 2 типа и установили, что наибольшую сте-

Table 2. The results of a multivariate analysis of associations of anthropometric indices with type 2 diabetes in men and women from the ESSE-RF population adjusted for age and region

Таблица 2. Результаты многофакторного анализа ассоциаций антропометрических индексов с СД 2 типа у мужчин и женщин популяции ЭССЕ-РФ после коррекции по возрасту и региону

Параметр	Мужчины			Женщины		
	ОШ 95%ДИ	р	Wald χ^2	ОШ 95%ДИ	р	Wald χ^2
ИМТ	1,067 (1,035 – 1,100)	0,0001	17,63	1,052 (1,033 – 1,072)	0,0001	28,40
ОТ/рост	1,030 (1,006 – 1,053)	0,0126	6,22	1,044 (1,030 – 1,058)	0,0001	39,83
ИВО	1,125 (1,085 – 1,166)	0,0001	41,64	1,244 (1,200 – 1,289)	0,0001	144,46

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИВО – индекс висцерального ожирения, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Table 3. The results of a multivariate analysis of the associations of anthropometric indices with type 2 diabetes mellitus adjusted for age, region, risk factors

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа ассоциаций антропометрических индексов с СД 2 типа после коррекции по возрасту, региону и факторам риска

Параметр	Мужчины			Параметр	Женщины		
	ОШ 95%ДИ	р	Wald χ^2		ОШ 95%ДИ	р	Wald χ^2
Возраст	1,079 (1,062-1,096)	0,0001	87,15	Возраст	1,090 (1,074-1,105)	0,0001	585,67
ОХ, ммоль/л	0,781 (0,691-0,883)	0,0001	15,54	ОХ, ммоль/л	0,786 (0,722-0,856)	0,0001	31,02
Глюкоза, ммоль/л	1,704 (1,608-1,806)	0,0001	324,94	Глюкоза, ммоль/л	1,723 (1,644-1,806)	0,0001	513,91
Алкоголь «много»	0,990 (0,982-0,999)	0,00246	5,05	САД, мм.рт.ст.	1,006 (1,001-1,010)	0,0003	6,57
ИМТ	1,077 (1,052-1,102)	0,0001	38,00	ОТ/рост	1,054 (1,043-1,064)	0,0001	102,03
ИВО	1,085 (1,041-1,132)	0,0001	14,43	ИВО	1,136 (1,089-1,185)	0,0001	34,70

САД – систолическое артериальное давление, ОХ – общий холестерин, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИВО – индекс висцерального ожирения, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

пень ассоциации с СД 2 типа вне зависимости от пола с учетом поправок на возраст и регион проживания по сравнению с другими антропометрическими индексами (ИМТ, ОТ, ОТ/рост и ИПНЛ) имеет ИВО.

Результаты полученных нами данных сопоставимы с данными других исследований. Так, в работе, выполненной под руководством Liu P.J., проведенной с участием 2754 жителей Китая в возрасте 20-50 лет, показано, что высокие значения ИВО положительно связаны с наличием предиабета и СД 2 типа и имеют преимущество по отношению к остальным антропометрическим индексам [19]. В другом исследовании, проведенном в КНР с участием 7639 мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет, установлена высокая ассоциативная связь как у мужчин, так и у женщин между ИВО и фенотипом гипертриглицеридемической талии (независимый фактор риска СД 2 типа; одновременное присутствие окружности талии $\geq 90/80$ см для мужчин/женщин и концентрация ТГ в плазме крови $\geq 1,7$ ммоль/л для обоих полов) [20]. У женщин с синдромом поликистозных яичников ИВО имеет преимущества перед другими антропометрическими индексами и даже может конкурировать с магнитно-резонансной томографией в отношении высокого прогноза развития резистентности к инсулину и СД 2 типа [21]. Группа польских ученых при анализе данных 12636 участников в возрасте 45-64 лет также установила, что ИВО независимо ассоциируется с наличием у пациента предиабета и СД 2 типа [22]. ИВО

является ценным показателем «висцеральной жировой функции» и чувствительностью к инсулину, и его увеличение сильно связано с кардиометаболическим риском. Кроме того, установлена статистически значимая связь между значением ИВО и предиабетом – стадией нарушения обмена глюкозы перед дебютом СД 2 типа [22]. Это особенно важно, поскольку при своевременном выявлении лиц с предиабетом можно предотвратить 60% риска СД 2 типа [23].

Полученные данные объясняются тем, что ИВО включает как антропометрические, так и биохимические параметры, возможно, косвенно отражающие другие неклассические факторы риска, такие как изменение продукции адипоцитокинов, повышенный липолиз и жирные кислоты, свободные от плазмы, оценку которых невозможно провести при определении ИМТ, ОТ, ТГ и ХС ЛПВП. Имеются данные о том, что ИВО коррелирует с почти всеми адипоцитоками (висфатин, высокочувствительный С-реактивный белок, резистин, адипонектин, ИЛ-6, 18, сосудистый эндотелиальный фактор роста и грелин) [24]. В связи с этим ИВО может предоставить необходимую информацию в отношении распределения жировой ткани.

Интересно, что в нашем исследовании после поправок на возраст и регион проживания ИВНЛ не был включен в модель ассоциативной связи с СД 2 типа. Возможно, это связано с тем, что при расчете этого индекса не учитываются данные о значении ИМТ и

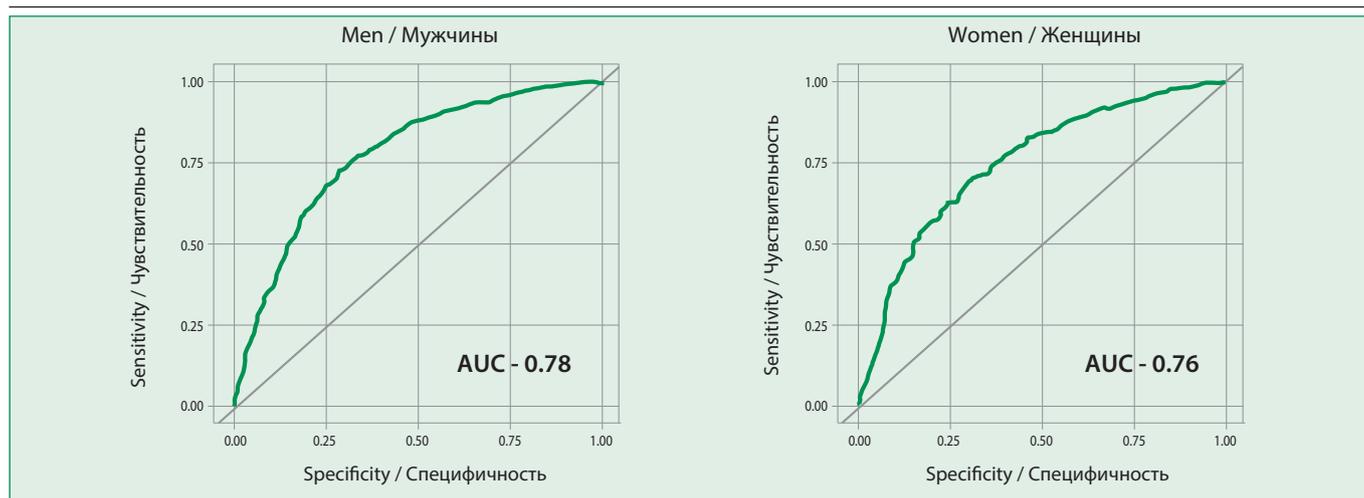


Figure 2. ROC analysis of the model of history of type 2 diabetes, obesity indices and risk factors

Рисунок 2. ROC-анализ модели наличия СД 2 типа в анамнезе и индексами ожирения и факторами риска

уровне ХС-ЛПВП, каждый из которых имеет весомую прогностическую значимость для лиц с СД 2 типа. Ассоциативную связь значения ИМТ (ОШ 1,077; $p=0,0001$) с СД 2 типа у мужчин можно объяснить зависимостью показателя ИМТ от роста (мужчины выше, чем женщины). У женщин ассоциации уровня ОТ/рост и ИМТ имели сопоставимые значения. Аналогичную зависимость подтвердил выполненный ранее крупный мета-анализ 31 клинического исследования [25]. В то же время более выраженную связь значения ОТ/рост и ИМТ (ОШ 1,054; $p=0,0001$) среди женщин можно объяснить тем, что у женщин при наличии СД 2 типа происходит усиление стимуляции глюкокортикоидов, что в свою очередь увеличивает размеры абдоминальных адипоцитов и приводит к абдоминальному перераспределению жировой ткани.

Заключение

ИВО в настоящее время практически не используется отечественными специалистами для диагностики ожирения. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что доступность определения значе-

ния ИВО, в том числе, с использованием компьютерных программ и мобильных приложений, делают его легко применимым показателем для оценки дисфункции висцерального жира. Таким образом, ИВО может быть полезным инструментом в повседневной клинической практике и в исследованиях популяций для оценки риска СД 2 типа, обусловленного абдоминальным ожирением. Скрининг повышенных значений ИВО у здоровых лиц и больных предиабетом может служить руководством для целенаправленных агрессивных профилактических вмешательств.

Вместе с тем была сформирована модель, состоящая из независимых факторов риска, определенным образом ассоциированная с СД, в отношении которой проведенный ROC-анализ показал достаточную надежность, достигающую 0,78 и 0,76, соответственно, для мужчин и женщин.

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

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный Диабет*. 2017;20(1):13-41]. doi:10.14341/DM8664.
- Yumuk V., Tsigos C., Fried M., et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8:402-24. doi:10.1159/000442721.
- WHO Obesity and Overweight. Fact sheet No.311. 2016. [cited Oct 05, 2018]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A. et al. Twenty-year trends of obesity and hypertension and their associations in Russia. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2017;16(4):4-10. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017; 16(4):4-10.]. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
- Fried M., Yumuk V., Opper J.M., et al. European Association for the Study of Obesity. International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013;6:449-68. doi:10.1159/000355480.
- Frühbeck G., Toplak H., Woodward E., et al. Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6:117-20. doi:10.1159/000350627.
- Dyson P.A. The therapeutics of lifestyle management on obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:941-6. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01256.x.
- Baranovski A.Yu., Vorohobina N.V., eds. Obesity (clinical essays). SPb.: «Izdatel'stvo Dialekt»; 2007. (In Russ.) [Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., ред. Ожирение (клинические очерки). СПб.: «Издательство «Дialekt»; 2007.]
- Hui Y., Zhong X., Jian-Ping F., Jin-Kui Y. Waist-to-height ratio is better than body mass index and waist circumference as a screening criterion for metabolic syndrome in Han Chinese adults. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39):e8192. doi:10.1097/MD.0000000000008192.

10. Fujita M., Sato Y., Nagashima K., et al. Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128972. doi:10.1371/journal.pone.0128972.
11. Freemantle N., Holmes J., Hockey A., Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*. 2008;62:1391-6. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x.
12. Després J.P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
13. Millar S.R., Perry I.J., Phillips C.M. Assessing cardiometabolic risk in middle-aged adults using body mass index and waist-height ratio: are two indices better than one? A cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:73. doi:10.1186/s13098-015-0069-5.
14. Yuan M., Hsu F.C., Bowden D.W., et al. Relationships between measures of adiposity with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Obesity*. 2016;24:1810-8. doi:10.1002/oby.21540.
15. Bozorgmanesh M., Hadaegh F., Azizi F. Diabetes prediction, lipid accumulation product, and adiposity measures; 6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis*. 2010; 9:45. doi:10.1186/1476-511X-9-45.
16. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. Diabetes risk and associations with demographic and behavioral factors in Russian population: data from the ESSE-RF study. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2017; 9(149):13-20. (In Russ.) [Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017; 9(149):13-20. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.
17. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al., AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2. doi:10.2337/dc09-1825.
18. Liu X., Wang Y., Wang C., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate in Chinese elderly population. *PLoS ONE*. 2013;8:e79675. doi:10.1371/journal.pone.0079675.
19. Liu P.J., Ma F., Lou H.P., Chen Y. Visceral Adiposity Index Is Associated with Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Adults Aged 20-50. *Ann Nutr Metab*. 2016;68:235-43. doi:10.1159/000446121.
20. Du T., Sun X., Huo R., Yu X. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist and risk of diabetes: the China Health and Nutrition Survey 2009. *International Journal of Obesity*. 2014; 38:840-847. doi:10.1038/ijo.2013.181.
21. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(8):1690-4. doi:10.1002/oby.20096.
22. Visceral Adiposity Index was a useful Predictor of Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; Nov 8. doi:10.1055/s-0043-120440. [Epub ahead of print]
24. Kaminskij A.V. Diabetes mellitus. Part 1. Difficult questions of diagnosis. *Mezhdunarodnyj Ehndokrinologicheskij Zhurnal*. 2012;3(43):43-7. (In Russ.) [Каминский А.В. Сахарный диабет. Часть 1. Непростые вопросы диагностики. *Международный Эндокринологический Журнал*. 2012;3(43):43-7].
25. Amato M.C., Pizzolanti G., Torregrossa V., et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;20(9):e91969. doi:10.1371/journal.pone.0091969.
26. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13:275-86. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.

About the Authors:

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

Ruslan N. Shepel – MD, PhD, Head of Department of Organizational and Methodological Management and Organization of the Quality of Medical Care; Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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

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

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

Yulia V. Zhernakova – MD, PhD, Senior Researcher, National Medical Research Centre of Cardiology

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

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

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

Oxana P. Rotar – MD, PhD, Head of Laboratory for Epidemiology of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre

Evgeny V. Shlyakhto – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Almazov National Medical Research Centre

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

Сведения об авторах:

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

Шепель Руслан Николаевич – начальник отдела организационно-методического управления и организации качества медицинской помощи; м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

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

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

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

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н, с.н.с., НМИЦ кардиологии

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

Капустина Анна Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Ротарь Оксана Петровна – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

Шлякхто Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НМИЦ им. В.А. Алмазова

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

Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП

Инна Леонидовна Польшакова*, Сергей Владимирович Поветкин

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

Цель. В рамках созданной в Курской области базы данных больных с фибрилляцией предсердий (ФП) изучить клинико-anamnestические показатели, структуру сочетанных и сопутствующих заболеваний у исследуемых пациентов, а также оценить полноценность диагностических методов исследования и медикаментозной терапии указанной патологии.

Материал и методы. В региональное исследование (РЕКУР-ФП) включены пациенты с ФП от 18 лет и старше, проживающие в г. Курске и семи районах Курской области. Набор пациентов в исследование проводился с сентября 2015 г. по август 2016 г. При анализе амбулаторных карт исследуемых фиксировали демографические данные, форму и длительность ФП, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сопутствующую некардиальную патологию, результаты лабораторно-инструментальных исследований и сведения о госпитализациях за последний год, медикаментозную терапию.

Результаты. В исследование было включено 896 больных с ФП. Средний возраст пациентов составил 69 (62-77) лет, женщины были статистически значимо старше мужчин ($p < 0,001$). При анализе наиболее встречающихся ССЗ у пациентов с ФП (хроническая сердечная недостаточность, стабильная стенокардия напряжения, артериальная гипертензия) выявлено, что коморбидная патология встречалась у 99,3% больных. 22,7% пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 12,3% – острое нарушение мозгового кровообращения. Из сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП чаще всего диагностировали хроническую болезнь почек, ожирение, сахарный диабет 2 типа, заболевания желудочно-кишечного тракта. В среднем у одного больного было 4 (3-4) диагноза ССЗ, а в совокупности с сопутствующей патологией – 5 (4-6). Выявленный уровень обследования не соответствовал должному объему при имеющейся патологии. Высокий риск по шкале CHA_2DS_2-VASc имели 96,3%, по шкале $HAS-BLED$ – 52,8% пациентов. Пациентам с ФП чаще всего назначались антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, статины и диуретики. Антикоагулянты использовали у 18,3% больных. Среднее число назначений лекарственных средств у всех пациентов с ФП составило 5 (4-6), и было статистически значимо ($p < 0,001$) выше в группе пациентов с ИМ в анамнезе (6 [4-6]) в сравнении с когортой больных без ИМ (5 [4-6]).

Заключение. Пациенты, включенные в исследование РЕКУР-ФП, характеризовались высокой частотой комбинированной сердечно-сосудистой патологии, высоким уровнем риска тромбоэмболических осложнений. В качестве антитромботической терапии у подавляющего количества пациентов использовались антитромбоцитарные препараты, существенно уступающие антикоагулянтам по способности предупреждать тромбоэмболические осложнения. Последняя группа применялась лишь у каждого пятого больного, причем, значимую часть (52,6%) в структуре всех антикоагулянтов занимал варфарин. У обследованных больных с ФП также отмечена недостаточная частота проведения необходимых лабораторно-инструментальных методов исследования, исходя из действующих рекомендаций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, оценка диагностики и лечения.

Для цитирования: Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):733-740. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740

Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study

Inna L. Polshakova*, Sergey V. Povetkin

Kursk State Medical University. K. Marx ul. 3, Kursk, 305041 Russia

Aim. In the framework of the database of patients with atrial fibrillation established in the Kursk region, to study the clinical and anamnestic indicators, the structure of the combined and concomitant diseases in the patients under study, and also to evaluate the usefulness of the diagnostic methods of the study and drug therapy of this pathology.

Material and methods. The regional study (REKUR-AF) included patients with atrial fibrillation (AF) from 18 years of age and older living in the city of Kursk and seven districts of the Kursk region. Recruitment of patients to the study was conducted from September 2015 to August 2016. When analyzing the outpatient charts of the studied patients, demographic data, the type and duration of AF, cardiovascular diseases (CVD), concomitant non-cardiac pathology, laboratory and instrumental examination data, information about hospitalizations for the last year, pharmacotherapy were recorded.

Results. The research included 896 patients with AF. Mean age of patients was 69 (62-77) years, women were significantly older than men ($p < 0.001$). When analyzing the most common CVD in patients with AF (chronic heart failure, stable exertional angina, arterial hypertension), it was found that comorbid pathology was found in 99.3% of patients. 22.7% of patients had myocardial infarction (MI) in the past, 12.3% – acute cerebrovascular accident. From concomitant noncardiac diseases, patients with AF most often suffered from chronic kidney disease, obesity, type 2 diabetes, diseases of the gastrointestinal tract. On the average, one patient had 4 (3-4) diagnoses of CVD, and together with concomitant pathology – 5 (4-6). The medical examination was not in line with required level in the existing diseases. The high risk according to CHA_2DS_2-VASc scale was revealed in 96.3% of patients and according to $HAS-BLED$ scale – in 52.8%. Patients with AF most often received antiplatelet agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors, β -blockers, statins and diuretics. Anticoagulants were only used in 18.3% of patients. The average number of prescriptions of drugs in all patients with AF was 5 (4-6) and was significantly ($p < 0.001$) higher in the group of patients with MI in the past (6 [4-6]) compared with the cohort of patients without MI (5 [4-6]).

Conclusion. Patients included into the REKUR-AF study were characterized by a high incidence of combined cardiovascular pathology, a high risk of thromboembolic complications. In most patients, anti-platelet drugs were used as antithrombotic therapy, although they are significantly inferior to anticoagulants in their ability to prevent thromboembolic complications. Anticoagulants were used only in every fifth patient, warfarin was a significant part (52.6%) among all anticoagulants. Patients with AF also had an insufficient frequency of laboratory and instrumental examinations, that is required according to current guidelines.

Keywords: atrial fibrillation, cardiovascular diseases, assessment of diagnosis and treatment.

For citation: Polishakova I.L., Povetkin S.V. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):733-740. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740

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

Received / Поступила: 03.04.2018

Accepted / Принята в печать: 11.09.2018

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных аритмий, встречающихся в рутинной практике. Вероятность ее возникновения существенно увеличивается с возрастом: ФП выявляется у 3,8% лиц старше 60 лет и у 9% лиц старше 80 лет, чаще у мужчин, чем у женщин. Ее осложнения вносят существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность, главным образом, за счет кардиоцеребральной эмболии, обуславливающей развитие 30-40% ишемических инсультов. При этом снижается качество жизни больных, ухудшается прогноз пациентов и в 1,5 раза повышаются затраты на лечение [1, 2]. По данным медицинской статистики за 2013-2016 гг. заболеваемость инсультом ишемической этиологии в Курской области была выше в 1,1-1,5 раза, чем в целом по России, и в 2016 г. составила 271,2 случая на 100 тыс населения [3, 4].

Неинтервенционные клинические исследования являются эффективным способом изучения структуры факторов риска, сопутствующей патологии, исходов сердечно-сосудистых заболеваний, а также оценки качества их диагностики и лечения в реальной амбулаторно-поликлинической практике [5, 6]. Наблюдательные исследования могут реализовываться в различных вариантах, наиболее объективным (с позиций наименьшей подверженности влиянию посторонних факторов) из которых является регистр. В РФ проводится достаточно широкий спектр неинтервенционных исследований, в частности, на уровне отдельных регионов созданы регистры больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включающие пациентов с ФП, находящихся на амбулаторном или стационарном этапах лечения [5, 7-17]. Из вышеизложенного следует актуальность и практическая значимость проведения наблюдательных исследований больных с ФП в регионах Российской Федерации с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью.

Цель работы: в рамках созданной в Курской области базы данных больных с ФП изучить клинико-анамнестические показатели, структуру сочетанных и сопутствующих заболеваний у исследуемых пациентов, а также оценить полноценность диагностических методов исследования и медикаментозной терапии указанной патологии.

Материал и методы

В региональное исследование больных с ФП Курской области (РЕКУР-ФП) включали пациентов с ФП от 18 лет и старше, находящихся под наблюдением в семи поликлиниках г. Курска и такого же числа районных поликлиник области. Набор пациентов осуществлялся в период с сентября 2015 г. по август 2016 г. Проведен анализ амбулаторных карт пациентов, данные из которых вносили в разработанную регистрационную форму пациента, а затем – в электронную базу. При анализе медицинской документации больных фиксировали демографические данные, форму и длительность ФП, имеющиеся ССЗ, сопутствующую некардиальную патологию, результаты лабораторно-инструментальных исследований, сведения о госпитализациях за последний год, медикаментозную терапию. Для сохранения конфиденциальности информации проводилось кодирование персональных данных пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методическими подходами [18, 19]. Сравнение дискретных величин в системе четырехпольных таблиц осуществлялось с помощью критерия χ^2 . Последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Сравнение количественных параметров проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Результаты (для абсолютных количественных параметров), в зависимости от типа распределения параметров, представлены в виде $M \pm SD$ или Me [25-75 квартили]; относительные показатели выражены в процентах.

Результаты

В исследование было включено 896 больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП, из них 48,6% мужчин. Средний возраст больных составил 69 (62-77) лет (женщин – 74 [66-78] года, мужчин – 65 [59-74] лет). Необходимо отметить, что включенные в базу пациентки были статистически значимо старше больных мужского пола ($p < 0,001$). Степень выраженности клинических проявлений ФП оценивалась по шкале EHRA: EHRA I –

24,7%, EHRA II – 37,3%, EHRA III – 22,5%, EHRA IV – 15,5% исследуемых. Средняя степень EHRA по всей группе – II (II-III).

Наиболее частыми ССЗ у пациентов с ФП были: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-IV функционального класса – 97,65%; артериальная гипертензия (АГ) 1-3 степень – 90,95%; ишемическая болезнь сердца (ИБС; 52,3%), включающая стабильную стенокардию напряжения (ССН) и/или перенесенный инфаркт миокарда (ИМ; 22,7%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе было отмечено у 110 (12,3%) пациентов.

При анализе частоты коморбидной патологии у пациентов с ФП было зарегистрировано 5 (4-6) диагнозов, из них 4 (3-4) – кардиоваскулярные заболевания, 1 (1-2) – сопутствующая патология. Абсолютное большинство пациентов (n=890; 99,3%) имели коморбидную патологию в виде различных вариантов (рис. 1) сочетания основных ССЗ (ФП, АГ, ИБС, ХСН).

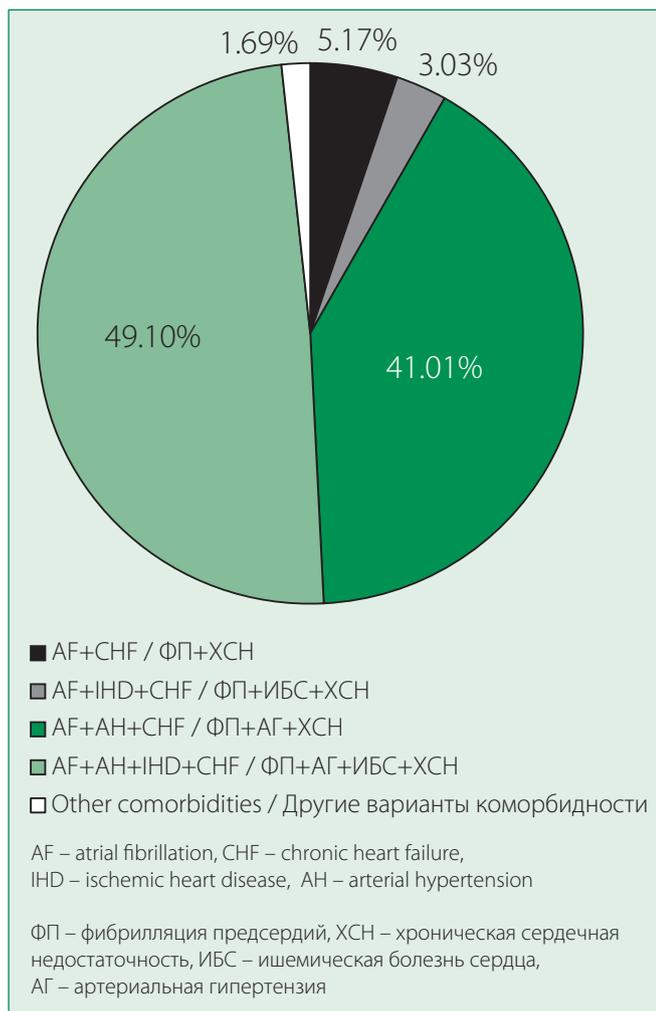


Figure 1. Frequency of combined cardiovascular diseases in patients with AF (REKUR-AF study)

Рисунок 1. Частота сочетанной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ФП по данным исследования РЕКУР-ФП

Проведенный анализ частоты наличия ИМ и ОНМК в анамнезе среди выделенных вариантов коморбидной нозологии показал, что статистически значимо ($p < 0,001$) более частое развитие ИМ наблюдалось у пациентов, имевших в составе комплексной патологии стабильную стенокардию напряжения по сравнению с больными без указанной нозологии (38,1% и 8,48% соответственно). Частота перенесенного инсульта значимо ($p > 0,05$) не зависела от характера комбинированной нозологии.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: хроническая болезнь почек (48,8% больных с ФП), ожирение (30,8%), сахарный диабет 2 типа (20,2%), заболевания желудочно-кишечного тракта (18,1%; учитывали язвенные и эрозивные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки, верифицированные с помощью фиброгастродуоденоскопии), заболевания органов дыхания (10,9%). Необходимо отметить, что избыточная масса тела зафиксирована у 16,1% больных, а у 41,4% исследуемых отсутствовала информация об их антропометрических показателях.

За последний год было госпитализировано 68,3% пациентов в среднем 1 [0-1] раз. Причинами необходимости в стационарном лечении чаще всего служили: декомпенсация ХСН – 32,1%, ФП – 32,6% (в том числе, вновь возникший пароксизм – 54,1%, наличие выраженной тахисистолии/брадисистолии – 45,9%), дестабилизация АГ – 15,4%, дестабилизация ишемической болезни сердца – 13,4%, ОНМК – 2,1%, прочие – 4,4%.

Различные лабораторные показатели у пациентов с ФП за последний год контролировались со следующей частотой: общий холестерин – 84%, креатинин – 79,6%, гемоглобин – 77,7%, аланинаминотрансфераза – 77,7%, аспартатаминотрансфераза – 77,7%, мочевины – 72,4%, глюкоза – 72,3%, общий билирубин – 65,2%, триглицериды – 49,9%, общий белок – 43,4%, калий – 20,3%, международное нормализованное отношение (МНО) – 13%. Последний показатель был определен у 70,9% пациентов, получавших варфарин. Частота применения диагностических методов исследования у пациентов с ФП была следующей: электрокардиография – 95,7%, рентгенография органов грудной клетки – 78,7%, эхокардиография – 67,1%, холтеровское мониторирование электрокардиограммы – 29,6%, фиброгастродуоденоскопия – 19,9%, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей – 3,8%, коронароангиография – 2,68% пациентов.

Среднее значение риска тромбоземболических осложнений, оцениваемого по шкале CHA₂DS₂-VASc, у всех пациентов, включенных в базу, составляло 4 (3-5) баллов. Низкий риск встречался у 0,7% паци-

Characteristic of Patients with AF (REKUR-AF Study)
Характеристика больных с ФП (РЕКУР-ФП)

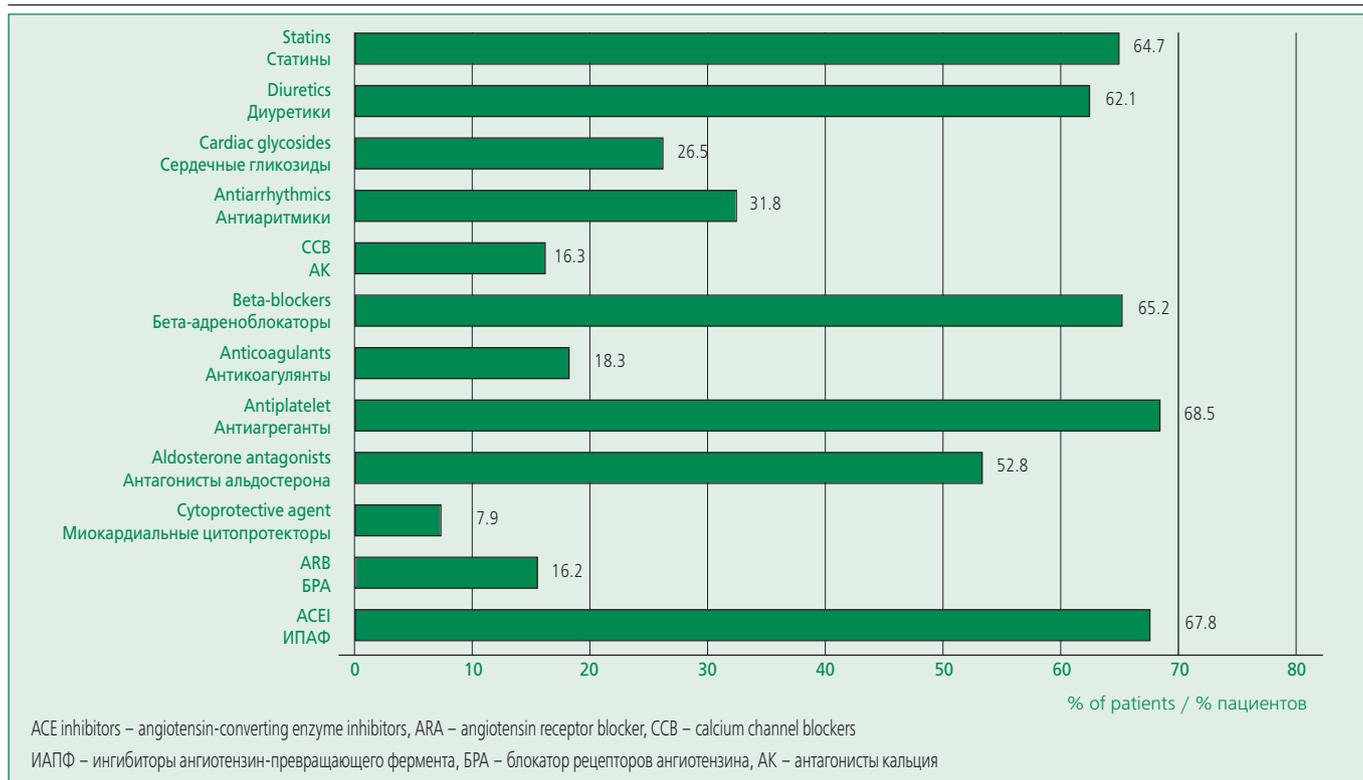


Figure 2. Prescription frequency of different groups of drugs for patients with AF (REKUR-AF study)
Рисунок 2. Частота (%) назначения различных групп лекарственных средств у больных с ФП по данным исследования РЕКУР-ФП

ентов, умеренный – у 3,0% больных, в 96,3% случаев был зафиксирован высокий риск.

При оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED средний балл для всех больных был равен 3 (2-3). Индивидуальный анализ показал, что у 58,6% пациентов имелся высокий риск геморрагических осложнений.

Характеристика лекарственной терапии ССЗ у пациентов с ФП, включенных в исследование, представлена на рис. 2.

Лидирующими группами по частоте использования были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антиагреганты, бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики, статины, антагонисты альдостерона, каждая из которых превосходила 50% порог назначения.

Представительство конкретных ЛС по группам препаратов и их дозовые параметры отражены в табл. 1. Структура использования групп ЛС согласуется с их частотой назначения. Суточные дозы препаратов, в первую очередь, гемодинамического действия, используемые преимущественно по поводу ХСН и АГ, имели различные характеристики, касающиеся сопоставления с целевыми дозировками, отраженными в клинических рекомендациях и инструкциям к препаратам. Так, представители ИАПФ, в основном, использовались в диапазоне целевых доз, в то время как антаго-

нисты рецепторов ангиотензина II, БАБ в большинстве случаев имели более низкие значения суточных доз, чем имеющиеся в рекомендациях. Часть ЛС – аторвастатин, розувастатин, спиронолактон, амиодарон, ацетилсалициловая кислота, варфарин применялись в достаточно широком диапазоне доз, но распределение последних имело неправильный характер, что привело к близости абсолютных значений медианы и межквартирного интервала исследуемых показателей.

Выраженность лекарственной нагрузки различалась в зависимости от рассматриваемой категории больных. У всех пациентов, включенных в исследование, врачи назначали по поводу ССЗ в среднем 5 (4-6) лекарственных препаратов; у пациентов без и с ИМ в анамнезе – 5 (4-6) и 6 (4-6), соответственно ($p < 0,001$); у больных с перенесенным ОНМК в анамнезе – 5 (4-6), а без него – 5 (4-6); при сочетании ИМ и ОНМК в анамнезе – $5,4 \pm 1,3$; без обоих заболеваний – 5 (4-6).

Обсуждение

В исследовании РЕКУР-ФП проводилась оценка клинико-диагностической и фармакотерапевтической ситуаций в условиях типичной амбулаторной практики на региональном уровне. Сформированная база включала в себя пациентов как городских, так и районных поликлиник. Сравнение среднего возраста в за-

Table 1. Characteristics of pharmacotherapy in patients with AF according (REKUR-AF study)

Таблица 1. Характеристика фармакотерапии у пациентов с ФП по данным исследования РЕКУР-ФП

Группа препаратов	Частота назначения, %	МНН	Доля назначений в группе, %	Средняя суточная доза, мг
ИАПФ	13,48	Эналаприл	25,86	10 (5-20)
		Лизиноприл	18,95	20 (10-40)
		Рамиприл	6,10	5 (2,5-10)
		Периндоприл	32,95	5 (2,5-8)
		Фозиноприл	16,14	20 (10-40)
БРА	3,22	Лозартан	75,17	50 (50-100)
		Валсартан	15,86	160 (80-160)
		Кандесартан	2,07	8 (8-16)
		Телмисартан	6,21	160 (80-160)
		Эпросартан	0,69	600,0
Бета-адреноблокаторы	12,97	Метопролола тартрат	1,03	50 (25-50)
		Метопролола сулцинат	11,13	50 (25-50)
		Бисопролол	76,20	5 (2,5-5)
		Небиволол	0,85	5 (5-5)
		Карведилол	10,79	12,5 (12,5-25)
Антагонисты кальция	3,27	Верапамил	8,84	80 (40-240)
		Дилтиазем	1,36	90,0±0,0
		Амлодипин	83,0	7,5 (5-10)
		Лерканидипин	6,80	20 (10-20)
Диуретики	12,51	Фуросемид	0,71	40 (25-40)
		Гипотиазид	7,81	12,5 (12,5-18,75)
		Торасемид	71,94	10 (5-10)
		Индапамид	19,54	2,5 (2,5-2,5)
Антагонисты альдостерона	10,51	Спиронолактон	100	25 (25-25)
Сердечные гликозиды	5,27	Дигоксин	100	0,25 (0,25-0,25)
Миокардиальные цитопротекторы	1,58	Триметазидин	100	70 (35-70)
Статины	12,89	Розувастатин	17,07	10 (10-10)
		Аторвастатин	80,34	20 (20-20)
		Симвастатин	2,59	20 (20-40)
Антиагрегантные препараты	14,17	Ацетилсалициловая кислота	90,91	75 (75-75)
		Клопидогрел	9,09	75,0±0,0
Антагонисты витамина К	1,91	Варфарин	100	2,5 (2,5-5)
Новые пероральные антикоагулянты	1,73	Ривароксабан	34,62	20 (15-20)
		Дабигатран	65,38	300 (300-300)
Антиаритмические препараты	6,49	Амиодарон	77,06	200 (200-200)
		Соталол	12,67	100 (80-160)
		Пропафенон	7,88	300 (150-450)
		Аллапинин	2,05	62,5 (37,5-75)
		Этализин	0,34	75,0

МНН – международное непатентованное наименование, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина

висимости от пола показало, что женщины были на 9 лет старше мужчин ($p < 0,001$). У большинства (62,0%) пациентов имеющаяся ФП не нарушала повседневную деятельность.

Из ССЗ у пациентов с ФП преобладали ХСН, АГ и ИБС. Чаще всего у одного пациента сочетались 3 (большая часть ФП, АГ и ХСН) или 4 нозологии. Установлено, что перенесенный ИМ имел место статистически значимо ($p < 0,001$) чаще у пациентов, страдающих коморбидной патологией, в состав которой входила ССН.

Из сопутствующих заболеваний некардиологического профиля у пациентов с ФП в большинстве случаев диагностировали хроническую болезнь почек, ожирение, сахарный диабет 2 типа, заболевания желудочно-кишечного тракта; реже всего – тиреотоксикоз, гипотиреоз, анемию или кровотечение в анамнезе. Включенные в исследование пациенты характеризовались выраженной степенью коморбидности, о чем свидетельствовала высокая частота сочетания сердечно-сосудистой и некардиальной патологии – 5 [4-6].

В стационарном лечении за последний год пациенты с ФП нуждались чаще всего по причине декомпенсации ХСН и дестабилизации ФП. Последняя проявлялась возникновением пароксизма или наличием выраженной тахисистолии/брадисистолии.

У подавляющего количества больных с ФП имелся высокий риск тромбоэмболических осложнений, который в большинстве случаев реализовывался за счет наличия ХСН, АГ, пожилого возраста и женского пола. Свыше половины больных с ФП имели высокий риск развития геморрагических осложнений, который обуславливался возрастом, наличием АГ, употреблением ЛС, усиливающих кровоточивость.

Ранее выполненные российские наблюдательные исследования с участием больных, имеющих ФП, отличались друг от друга критериями включения (РИФ-ХСН – наличие у пациента ФП и ХСН, АПОЛЛОН и ЛИС-2 – больные с ФП, перенесшие ишемический инсульт, РЕКОРД – пациенты с острым коронарным синдромом и др.), исключения (РИФ-ХСН и GLORIA AF – наличие клапанной патологии, АПОЛЛОН – онкологические заболевания и патология щитовидной железы и т.д.), и целями исследования, что объясняет недостаточную полноту клинико-anamnestических показателей, данных о диагностике и лечении изучаемой когорты больных [5, 7-17]. При сопоставлении полученных нами сведений с результатами вышеупомянутых работ отмечены как сходные данные, так и значительные различия. В выполненных исследованиях фиксировалась высокая частота коморбидных заболеваний – ХСН страдали 30,3-96,8%, АГ – 65,0-100%, ИБС – 36,4-97,2% пациентов, ИМ и ишемический инсульт встречался у 7,3-38,6% и 8,7-29,4% больных, соответственно. В исследовании РЕКВАЗА у больных с ФП зарегистрировано $3,9 \pm 0,3$ диагноза сердечно-сосудистой и $1,7 \pm 1,1$ сопутствующей патологии. Наиболее низкая частота ХСН и ИБС выявлена в регистре ПРОФИЛЬ, что можно объяснить малой выборкой больных с ФП – 99 человек. Из сопутствующей патологии чаще всего присутствовали данные о сахарном диабете, частота встречаемости которого разнилась от 12% до 26%, а в исследовании АПОЛЛОН этот показатель составил 52,6%, что обусловлено особенностью исследуемых – наличие перенесенного кардиоэмболического инсульта, риск развития которого увеличивается у больных с сахарным диабетом. Доля лиц с ожирением отличалась в 2-4 раза в разных исследованиях (РИФ-ХСН – 45,3%, РЕКВАЗА ФП-КУРСК – 25,3%, ПРОФИЛЬ – 17,2%, регистр г. Омска – 12% и РЕКВАЗА – 9,7% больных), что, возможно, объясняется разным подходом в регистрации данных пациента. Также, пациенты с ФП имели очень высокий риск тромбоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc –

3,2-4,8), а средний риск кровотечений по шкале HAS-BLED составил 1-3 балла [5, 7-17].

Исходя из структуры назначения пациентам с ФП различных классов лекарственных средств, по данным исследования РЕКУР-ФП приоритетными являлись антиагреганты, ИАПФ, БАБ, статины, диуретики, антагонисты альдостерона, составившие в совокупности 76,53%. Лидерами по частоте назначений в вышеуказанных группах препаратов были: ацетилсалициловая кислота – в группе антиагрегантов, среди ИАПФ – периндоприл и эналаприл, в группе БАБ – бисопролол, среди статинов – аторвастатин, из диуретиков – тора-семид, а спиронолактон был единственным представителем группы антагонистов альдостерона.

Данные о частоте назначений большинству групп исследуемых лекарственных средств, а также среднее число назначений по поводу ССЗ, полученные в исследовании РЕКУР-ФП, соответствуют литературным данным. В частности, в регистрах РЕКВАЗА уровень лекарственной нагрузки на пациента с коморбидной кардиальной патологией составил 3,6-4,8 лекарственных препаратов [5, 15].

Приоритетность применения ИАПФ, антиагрегантов, БАБ, диуретиков, статинов, антагонистов альдостерона в значительном числе случаев могла быть обусловлена наличием сочетанной сердечно-сосудистой патологии у обследованных больных, а, следовательно, необходимостью применения лекарственных средств, преимущественно влияющих на прогноз. Однако применительно к ФП использование антикоагулянтов проигрывало по частоте назначения антиагрегантам, что не согласуется с действующими клиническими рекомендациями. Достаточно высокий уровень использования статинов, полученный в исследовании, вероятно, обусловлен наличием более комплаентных пациентов, имеющих коморбидную патологию, а также набором больных в базу без использования принципа сплошного включения, что могло повлиять на отличительную характеристику частоты их применения по сравнению с данными опубликованных регистров.

Отличающимся параметром в исследовании РЕКУР-ФП является и частота назначения статинов у амбулаторных больных, достигавшая 64,7%, в отличие от большинства литературных данных (14,5-45,9%), в т.ч., в выполненных регистрах [13, 15, 20]. Данный факт может быть обусловлен как методологическими особенностями исследования – отсутствие сплошного включения больных, так и другими факторами, в частности, наличием в базе данных пациентов с высокой степенью сочетанной кардиальной патологией, детерминирующей, как правило, повышение приверженности к фармакотерапии; достаточно частым стационарным лечением, которое способствует росту назначения гиполипидемических средств. По-

следний факт подтверждается и литературными данными, свидетельствующими о том, что уровень назначения статинов увеличивался в госпитальных регистрах на этапе стационарного лечения до 48,9-87,8% [13, 15, 20]. При этом в регистре РЕК-ВАЗА-КЛИНИКА в период постгоспитального двухгодичного наблюдения за пациентами с сочетанной патологией – ФП, АГ, ИБС, ХСН – была зарегистрирована частота использования статинов, равная 62,8% [21].

Антикоагулянты, необходимые подавляющему большинству больных, включенных в исследование РЕКУР-ФП, были назначены лишь в 18,3% случаев, и лидером среди них являлся варфарин (52,6%). Из новых пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП назначали дабигатран в два раза чаще, чем ривароксабан. По литературным данным частота назначения антикоагулянтной терапии в регионах России колеблется от 0,6% до 88,4%, и в большинстве случаев не соответствует должной [5, 7-17, 20, 21]. Отличия в антитромботической терапии, скорее всего, обусловлены разным уровнем медицинских организаций, на базе которых проходило исследование, уровнем информированности врачей и критериями включения в исследования. В случае использования варфарина в качестве антикоагулянта важным является мониторинг МНО, по опубликованным данным частота определения указанного параметра достигает 77,7% в условиях амбулаторной практики, а у госпитализированных больных возрастает до 95,8-100%. Однако частота достижения целевых значений МНО была существенно ниже – 26,3-51%, особенно – у амбулаторных пациентов. В нашей работе частота определения МНО у больных, принимавших варфарин, составила 70,9%, что соответствует аналогичным показателям различных регионов РФ [8, 22, 23].

Обсуждая адекватность дозовых режимов используемых ЛС, следует отметить, что при достаточно высокой лекарственной нагрузке (5 [4-6] назначенных ЛС) отмечался недостаточный уровень суточных доз

ряда препаратов (при сопоставлении с клиническими рекомендациями), входящих в классы ЛС, и влияющих как на симптомы заболеваний, так и на прогноз пациентов с комплексной сердечно-сосудистой патологией. Аналогичные данные были получены и в других работах [15, 24].

Заключение

Пациенты, включенные в исследование РЕКУР-ФП, характеризовались высокой частотой комбинированной сердечно-сосудистой патологии, высоким уровнем риска тромбоэмболических осложнений, значимой частотой госпитализаций в течение года, в основном, из-за декомпенсации ХСН и дестабилизация ФП. Частота использования лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов, включенных в базу, варьировала в достаточно широком диапазоне, обусловленном сложностью и доступностью исследований. Следует также отметить существенную лекарственную нагрузку у обследованных пациентов при несоблюдении режимов дозирования ряда ЛС, а также низкую частоту адекватной антитромботической терапии.

Ограничения исследования

Учитывая, что в исследовании не было реализовано сплошное включение пациентов в течение всего периода набора больных, выполненная работа не является регистром. Ряд результатов, полученных при анализе сформированной базы данных пациентов, отличаются от аналогичных показателей ранее выполненных регистров, и, следовательно, не могут быть отнесены ко всей популяции больных с ФП.

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. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. Russian Journal of Cardiology 2013;(4):1-100. (In Russ.) [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, и АССХ. Российский Кардиологический Журнал. 2013;(4):5-100]. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s3.
2. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC/RSSA/ACVS (2017). [cited by Oct 10, 2018]. Available from: https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОА, РКО и АССХ (2017). [Цитировано 10.10.2018]. Доступно на: https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf].
3. The general incidence of all population of Russia in 2016. Statistical materials (Part II). Moscow: Federal research institute for health organization and informatics of ministry of health of the Russian federation; 2017. (In Russ.) [Общая заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть II. М.: ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2017].
4. The general incidence of all population of Russia in 2014. Statistical materials (Part II). Moscow: Federal research institute for health organization and informatics of ministry of health of the Russian federation; 2015. (In Russ.) [Общая заболеваемость всего населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть II. М.: ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2015].
5. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of Registry of CardioVascular Diseases RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-78. (In Russ.) [Лукианов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-78]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
6. Belousov D.U. Non-interventional studies. Good Clinical Practice. 2017;1:24-33. (In Russ.) [Белоусов Д.Ю. Неинтервенционные клинические исследования. Качественная Клиническая Практика. 2017;1:24-33].
7. Eriikh A.D., Tkachenko K.G., Utyomov A.A. et al. The Use of Oral Anticoagulants in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation in Clinical Practice (RECORD Register). Lechebnoe Delo. 2017;1:51-6. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Утемов А.А. и соавт. Особенности использования антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД). Лечебное Дело. 2017;1:51-6].

Characteristic of Patients with AF (REKUR-AF Study) Характеристика больных с ФП (РЕКУР-ФП)

8. Korennova O.Yu., Mal'tcev S.N., Petrenko A.V., Bulakhova E.Yu. Atrial fibrillation in real clinical practice: lessons of one regional register. *Difficult Patient*. 2015;13(4):8-11. (In Russ.) [Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. *Трудный Пациент*. 2015;13(4):8-11].
9. 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]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.
10. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Workgroup Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и соавт. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(2):35-9].
11. Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Loukianov M.M. Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antitrombotic therapy (RECVASA AF-KURSK registry). *Arhiv Vnutrennej Mediciny* 2017;7(3):217-23. (In Russ.) [Структура госпитализации и антиромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-КУРСК). *Архив Внутренней Медицины*. 2017;7(3):217-23]. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223.
12. Shlyakhto E.V., Ezhov A.V., Zenin S.A. et al. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry GLORIA AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(149):21-7. (In Russ.) [Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А. и соавт. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;9(149):21-7]. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-138-142.
13. Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A. et al. The structure of the cardiovascular diseases and drug treatment in patients with combination of atrial fibrillation, arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure: RECVASA-CLINICA registry data. *Preventive Medicine*. 2016;19(2):73-4. (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Структура сердечно-сосудистой патологии и медикаментозного лечения у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью: данные госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Профилактическая Медицина*. 2016;19(2):73-4].
14. Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Romanova N.V. et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(6):577-81]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581.
15. Valiakhmetov M. N., Gomova T. A., Loukianov M. M. et al. Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA AF-Tula Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505. (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):495-505]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
16. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V. Newly diagnosed stroke-associated atrial fibrillation^ risk of development of unfavorable clinical outcomes (The results of the subanalysis cohort study APOLLO). *Arhiv Vnutrennej Mediciny*. 2017;7(5):364-70. (In Russ.) [Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Впервые диагностированная инсульт-ассоциированная фибрилляция предсердий: риски развития неблагоприятных клинических исходов (результаты субанализа когортного исследования АПОЛЛО). *Архив Внутренней Медицины*. 2017;7(5):364-70]. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-5-364-370.
17. Yakusevich V.V., Pozdnyakova E.M., Yakusevich V.I. et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP - YAROSLAVL register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149-52. (In Russ.) [Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – ЯРОСЛАВЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(2):149-52]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
18. Borovikov V.P., Borovikov I.P. *Statistica. Statistical analysis and data processing in a Windows*. Moscow: Filin; 1998. (In Russ.) [Боровиков В.П., Боровиков И.П. *STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.: Филин; 1998].
19. Glantz S. *Medico-biological statistics*. Moscow: Practice; 1999. (In Russ.) [Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999].
20. Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Lukyanov M.M., Kudryashov E.V. Drug therapy in patients with coronary heart disease in combination with atrial fibrillation in real medical practice (results of RECVASA AF-Kursk registry). *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017;2:49-54. (In Russ.) [Михин В.П., Масленикова Ю.В., Лукьянов М.М., Кудряшов Е.В. Медикаментозная терапия больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной медицинской практике (результаты регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). *Курский Научно-Практический Вестник «Человек и его Здоровье»*. 2017;2:49-54]. doi:10.21626/vestnik/2017-2/09.
21. Stepina E.V., Lukyanov M.M., Bichurina M.A. et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):33-8. (In Russ.) [Степина Е.В. Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(2):33-8]. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-33-38.
22. Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S. et al. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):40-6. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):40-6]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.
23. Petrov V.I., Shatalova O.V., Maslakov A.S. Analysis of antitrombotic therapy in in-patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiology study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):174-8. (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антиромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):174-8]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-174-178.
24. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и соавт. Липолипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(2):147-53]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.

About the Authors:

Inna L. Polshakova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University
Sergey V. Povetkin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University

Сведения об авторах:

Польшакова Инна Леонидовна – аспирант, кафедра клинической фармакологии, Курский ГМУ
Поветкин Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, Курский ГМУ

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторно-поликлинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ»

Наталья Петровна Кутишенко^{1*}, Давид Петрович Сичинава²,
Елена Петровна Калайджан², Валерьян Алексеевич Евдаков³,
Элина Артуровна Каспарова², Сергей Юрьевич Марцевич¹

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

² Городская поликлиника №9
Россия, 109451, Москва, Перервинский бульвар, 4

³ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

Цель. В рамках амбулаторно-поликлинического регистра больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), оценить влияние анамнестических факторов, в первую очередь, предшествующих ОИМ сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на отдаленные исходы основного заболевания.

Материал и методы. В регистр включено 160 больных, обратившихся в поликлинику с 01 марта 2014 по 30 июня 2015 г. после перенесенного ОИМ. Больных наблюдали в течение, по крайней мере, 1 года (максимально 2,5 года). Первичная конечная точка (ПКТ) исследования включала смерть от любых причин, повторные сердечно-сосудистые осложнения (нефатальный ОИМ, мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу ухудшения течения ССЗ.

Результаты. Через 1 год наблюдения умерли 9 (6%) человек, из них – 8 от ССЗ. У 8 пациентов развился повторный ИМ, у 1 – мозговой инсульт, 20 были госпитализированы по поводу обострения ССЗ. Всего ПКТ зарегистрирована у пятой части пациентов (36 человек). Отрицательно влияли на вероятность ПКТ возраст [относительный риск (ОР) 1,05; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,09; p=0,016], наличие до референсного события сердечно-сосудистых заболеваний или состояний, отражающих тяжесть течения основного заболевания: ишемическая болезнь сердца (ОР 2,37; 95%ДИ 1,05-5,34; p=0,038), ранее перенесенный ОИМ (ОР 5,93; 95%ДИ 2,28-15,4; p<0,001), проведение чрескожных коронарных вмешательств (ОР=9,84; 95%ДИ 2,02-48,06; p<0,005), наличие инвалидности (ОР 4,37; 95%ДИ 1,82-10,46; p<0,001).

Заключение. Отдаленный прогноз жизни и заболевания у больных, перенесших ОИМ, остается достаточно тяжелым. Неблагоприятные отдаленные исходы болезни в значительной степени определяются анамнестическими факторами, в первую очередь, наличием ишемической болезни сердца до референсного события, перенесенным ранее ОИМ. Исследование косвенно продемонстрировало, что проведение чрескожных коронарных вмешательств при стабильно протекающей ишемической болезни сердца, по крайней мере, не улучшает прогноз болезни.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, острый инфаркт миокарда, отдаленные исходы, влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджан Е.П., Евдаков В.А., Каспарова Э.А., Сергей Юрьевич Марцевич С.Ю. Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторно-поликлинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):741-746. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-741-746

Effect of Previous Cardiovascular Diseases on Long-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction:

Data of the Outpatient Registry "PROFILE-IM"

Natalia P. Kutishenko^{1*}, David P. Sichinava², Elena P. Kalaydzhyan², Valeryan A. Evdakov³, Elina A. Kasparova², Sergey Yu. Martsevich¹

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

² Moscow City Polyclinic №9. Perervinsky bulv. 4, Moscow, 109451 Russia

³ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Dobrolyubova ul. 11, Moscow, 127254 Russia

Aim. Within the framework of the outpatient registry of patients with acute myocardial infarction (AMI), to assess the influence of factors in medical history, especially cardiovascular diseases (CVD) preceding AMI, on the long-term results of the underlying disease.

Material and methods. 160 patients who sought medical care to the outpatient clinic from March 01, 2014 to June 30, 2015 after AMI were included into the registry. Patients were observed for at least 1 year (maximum 2.5 years). The primary end point (PEP) of the study were death from any cause, recurrent cardiovascular complications (non-fatal AMI, cerebral stroke), and urgent hospitalization due to the worsening of the current CVD.

Results. After 1 year of follow-up, 9 (6%) patients died (8 from CVD). A recurrent myocardial infarction occurred in 8 patients, and cerebral stroke in 1 patient. 20 patients were hospitalized due to CVD exacerbation. In total PEP was registered in a fifth part of patients (36 people). Factors that had

a negative impact on the endpoint were age (relative risk [RR] 1,05; 95% confidence interval [CI] 1.01-1.09, p=0.016), the presence of cardiovascular diseases or conditions reflecting the severity of the underlying disease before the reference event: ischemic heart disease (RR 2.37; 95%CI 1.05-5.34, p=0.038), previously AMI (RR=5.93; 95%CI 2.28-15.4, p<0.001), percutaneous coronary intervention (RR 9.84; 95%CI 2.02-48.06, p<0.005), disability (RR 4.37; 95%CI 1.82-10.46, p<0.001).

Conclusion. The long-term life and disease prognosis in patients with AMI remains quite severe. Adverse long-term outcomes of the disease are largely determined by anamnestic factors, primarily the presence of ischemic heart disease before the reference event, previous AMI. The study indirectly demonstrated that percutaneous coronary intervention in patients with stable ischemic heart disease, at least, does not improve the prognosis of the disease.

Keywords: outpatient registry, acute myocardial infarction, long-term outcomes, effect of previous cardiovascular diseases.

For citation: Kutishenko N.P., Sichinava D.P., Kalaydzhyan E.P., Evdakov V.A., Kasparova E.A., Martsevich S.Y. Effect of Previous Cardiovascular Diseases on Long-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction: Data of the Outpatient Registry "PROFILE-IM". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):741-746. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-741-746

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

Received / Поступила: 05.10.2018

Accepted / Принята в печать: 09.10.2018

За последние два десятилетия в области кардиологии произошли большие изменения, связанные с широким внедрением современных подходов (в т.ч. и инвазивных) в лечение пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), что привело к существенному улучшению прогноза как на этапе стационарного лечения, так и в ближайшие сроки после выписки стационара. Тем не менее, ведущими специалистами-кардиологами признается тот факт, что необходимы дальнейшие усилия для совершенствования тактики ведения таких пациентов на амбулаторном этапе с целью улучшения отдаленного прогноза [1]. Известно, что риск повторных сердечно-сосудистых осложнений остается высоким: примерно у 20% пациентов в течение первых 2-х лет происходят повторные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт), показатели общей смертности также остаются высокими, и за последние десятилетия существенно не изменились [2, 3]. По данным регистра ЛИС-1 в нашей стране на отдаленном этапе наблюдения умерли 19,9% от общего числа выписанных из стационара пациентов, при этом в 82% случаев причинами смерти были различные осложнения ишемической болезни сердца [4]. В последнее время активно обсуждаются вопросы, связанные с соблюдением врачами клинических рекомендаций и приверженностью пациентов назначениям врача, идет поиск причин и факторов, которые зависят от врача и от пациента, определяются существующей системой здравоохранения и др.

Высокая частота повторных сердечно-сосудистых событий ведет к ухудшению отдаленного прогноза после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ), поэтому изучение факторов, связанных с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий, не теряет своей актуальности.

В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ была поставлена задача оценить течение ОИМ и его исходы, а также качество терапии на амбулаторном этапе наблюдения пациентов. В предыдущих публикациях была представлена информация о дизайне регистра, характеристике включенных в него больных и качестве догоспитальной медикаментозной терапии [5, 6]. В данной работе поставлена цель проанализировать факторы, связанные с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов регистра ПРОФИЛЬ-ИМ, и их влияние на отдаленные исходы основного заболевания.

Материал и методы

Регистр ПРОФИЛЬ-ИМ был организован и проведен как проспективное наблюдательное исследование. В него были последовательно включены все больные, обратившиеся в городскую поликлинику №9 г. Москвы или один из двух ее филиалов после выписки из стационара в связи с перенесенным ОИМ. Данная госпитализация по поводу ОИМ рассматривалась как референсная.

Исследование состояло из двух этапов: первый – включение пациентов в регистр и сбор в соответствии с протоколом исследования информации о факторах риска основного заболевания, подробных данных анамнеза (в т.ч. и лекарственного), результатов клинико-инструментального обследования как во время референсной госпитализации, так и на этапе включения пациента в регистр. За период с 01 марта 2014 г. по 30 июня 2015 г. в исследование включено 160 пациентов, из них 106 (66,2%) мужчин и 54 (33,8%) женщины. Второй этап проспективного наблюдения продолжался не менее одного года (максимальный срок наблюдения 2,5 года). Первичная комбинированная конечная точка включала смерть от любых причин, повторные сердечно-сосудистые события (нефа-

тальный ОИМ, мозговой инсульт), экстренные госпитализации по поводу ухудшения течения основного ССЗ. Информация о статусе пациента и перенесенных сердечно-сосудистых событиях была получена во время визита пациента в поликлинику, анализа его медицинской документации или телефонного контакта с пациентом или его родственниками [5].

В настоящей статье представлены результаты наблюдения за пациентами в течение первого года после включения в программу, проанализированы отдаленные исходы ОИМ и их связь с наличием отягощенного анамнеза в отношении наличия ССЗ до референсного события: ишемической болезни сердца (ИБС) и ее клинических проявлений: стенокардии напряжения, ранее перенесенного ОИМ, ранее выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Кроме того, учитывалось наличие до референсного события связанных с ССЗ некоторых поведенческих факторов риска, лекарственного анамнеза, регулярности наблюдения в лечебно-профилактическом учреждении. Лекарственный анамнез включал прием препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений: антиагрегантов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов.

Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялось среднее значение, стандартная ошибка, среднее квадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум), данные представлены как $M \pm SD$. Для качественных показателей, представленных в ранговой шкале, определялась частота выявления показателя (%). Различия по количественным признакам между рассматриваемыми группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественные различия оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок – с использованием точного критерия Фишера. Для определения прогностической значимости влияния отдельных факторов на непосредственные исходы после референсного ОИМ использовался регрессионный анализ (логистическая регрессия) с определением относительных рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) с корректировкой на заведомо значимые показатели (пол и возраст больных), значимыми считались показатели $p < 0,05$.

Наблюдательное исследование ПРОФИЛЬ-ИМ получило одобрение Независимого этического комитета ФГБУ НМИЦПМ МЗ РФ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в программе.

Результаты

Через один год наблюдения с 4 пациентами был утерян контакт. За период наблюдения умерли 9 (6%)

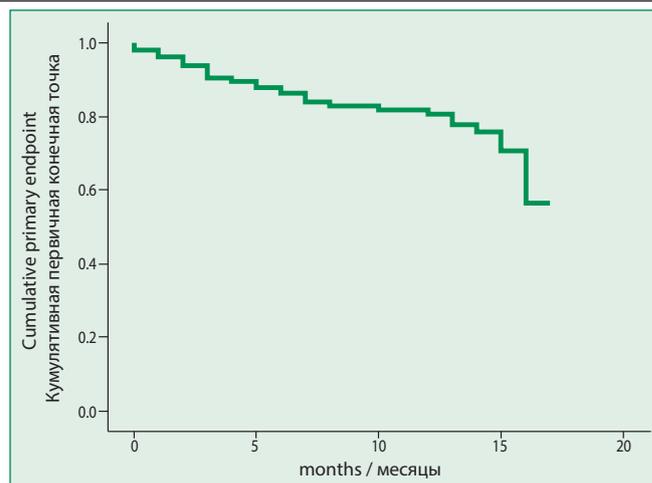


Figure 1. Kaplan-Meier curve of the primary composite endpoint during the first year follow up
Рисунок 1. Развитие первичной комбинированной конечной точки в течение первого года наблюдения (кривая Каплана-Мейера)

пациентов, у которых причинами смерти были инфаркт миокарда ($n=3$), мозговой инсульт ($n=2$), острая сердечно-сосудистая недостаточность ($n=3$) и онкологическое заболевание ($n=1$). Кроме того, у 8 пациентов развился повторный ОИМ, у 1 – мозговой инсульт, 20 пациентов были госпитализированы по поводу обострений ССЗ. На рис. 1 наглядно представлена информация, отражающая частоту развития первичной комбинированной конечной точки во времени: к моменту завершения годового наблюдения события, отнесенные к первичной конечной точке, были зарегистрированы примерно у пятой части пациентов.

Пациенты, у которых было отмечено развитие первичной конечной точки, по гендерному признаку значимо не отличались от пациентов без повторных сердечно-сосудистых событий ($\chi^2=2,29$; $p=0,13$), однако они были существенно старше – $67,2 \pm 12,6$ и $60,6 \pm 11,4$ лет, соответственно ($p < 0,005$). Риск развития первичной конечной точки не зависел от гендерного признака (ОР=0,98; 95%ДИ 0,39-2,45; $p=0,97$), но становился выше с увеличением возраста пациентов: так, увеличение возраста на один год повышало риск развития повторных сердечно-сосудистых событий на 5% (ОР=1,05; 95%ДИ 1,01-1,09; $p=0,016$). Пациенты, у которых была зарегистрирована первичная конечная точка, были более тяжелыми в отношении наличия и особенностей течения ССЗ до референсного события: у них чаще в анамнезе регистрировалась ИБС, ранее перенесенный инфаркт миокарда, выполнение процедур ЧКВ, назначение и прием сердечно-сосудистых препаратов. Кроме того, эти пациенты уже имели группу инвалидности в связи с основным заболеванием и находились на диспансерном учете в лечебно-профилактическом учрежде-

Table 1. Comparative characteristics of patients depending on the development of the primary endpoint after one year follow up

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов в зависимости от развития первичной конечной точки через один год наблюдения

Факторы		ПКТ (+) (n=36)	ПКТ (-) (n=120)	p ¹
<i>Факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения</i>				
Артериальная гипертония, n (%)	Нет	5 (13,9)	34 (28,3)	p=0,079
	Да	31 (86,1)	86 (71,7)	
Наличие ИБС, n (%)	Нет	19(52,8)	90 (75,0)	p=0,008
	Да	17(47,2)	30 (25,0)	
Перенесенный ИМ, n (%)	Нет	21 (58,3)	108 (90)	p<0,001
	Да	15 (41,7)	12 (10)	
Наличие стенокардии напряжения, n (%)	Нет	31 (86,1)	102 (85,0)	p=0,869
	Да	5 (13,9)	18 (15,0)	
Проведение ЧКВ, n (%)	Нет	31 (86,1)	117 (97,5)	p=0,007
	Да	5 (13,9)	3 (2,5)	
Перенесенный МИ/ТИА, n (%)	Нет	30 (83,3)	111 (92,5)	p=0,189
	Да	6 (16,7)	9 (7,5)	
Наличие СД, n (%)	Нет	22 (61,1)	91 (75,8)	p=0,083
	Да	14 (38,9)	29 (24,2)	
Терапия сердечно-сосудистыми препаратами, n (%)	Нет	5 (13,9)	48 (40,0)	p=0,004
	Да	31 (86,1)	72(60,0)	
<i>Демографические, социальные и поведенческие факторы</i>				
Пол пациентов, n (%)	Женщины	16 (44,4)	37 (30,8)	p=0,130
	Мужчины	20 (55,6)	83 (69,2)	
Статус пенсионера, n (%)	Нет	11 (30,6)	54 (45,0)	p=0,123
	Да	25 (69,4)	66 (55,0)	
Наличие группы инвалидности, n (%)	Нет	14 (38,9)	93 (77,5)	p<0,001
	Да	22 (61,1)	27 (22,5)	
Диспансерное наблюдение в связи ССЗ, n (%)	Нет	28 (77,8)	110 (91,7)	p=0,022
	Да	8 (22,2)	10 (8,3)	
Курение, n (%)	Нет	29 (80,6)	91 (75,8)	p=0,555
	Да	7 (19,4)	29 (24,2)	
Малоактивный образ жизни, n (%)	Нет	18 (50,0)	85 (70,8)	p=0,021
	Да	18 (50,0)	35 (29,2)	

¹ Одномерный анализ проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона
ПКТ – первичная конечная точка, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СД – сахарный диабет, МИ/ТИА – мозговой инсульт/транзиторная ишемическая атака

нии. Возможно, что с ранее перечисленными факторами связан и такой поведенческий фактор, как малоактивный образ жизни, в отношении которого также получено статистически значимое различие (табл. 1). Артериальная гипертония и сахарный диабет чаще регистрировались у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями, однако статистически значимых отличий не было.

Наличие ранее перечисленных факторов при проведении регрессионного анализа с учетом поправки на пол и возраст пациента достоверно увеличивало риск развития первичной конечной точки. Через год наблюдения отрицательное влияние на отдаленный прогноз продемонстрировали такие факторы, как возраст, наличие ИБС или инфаркта миокарда до референсного события, ранее проведенные процедуры ЧКВ, наличие лекарственного анамнеза по приему сер-

дечно-сосудистых препаратов. Подтвердили свою значимость в отношении неблагоприятного влияния на прогноз факторы, подтверждающие тяжесть течения основного заболевания, такие как наличие группы инвалидности и диспансерное наблюдение по поводу ССЗ (рис. 2).

Обсуждение

В нашей стране оценка отдаленных исходов после ОИМ является крайне актуальной задачей, так как такие данные крайне малочисленны. Согласно данным А.Д. Эрлиха и соавт. в регистре РЕКОРД-3 принимали участие специально отобранные клиники, а отклик пациентов составил не более 60% [7]. Единственным регистром ОИМ практического лечебного учреждения с отдаленным наблюдением является регистр ЛИС-1. Отклик в этом регистре составил около 88,5% [8], од-

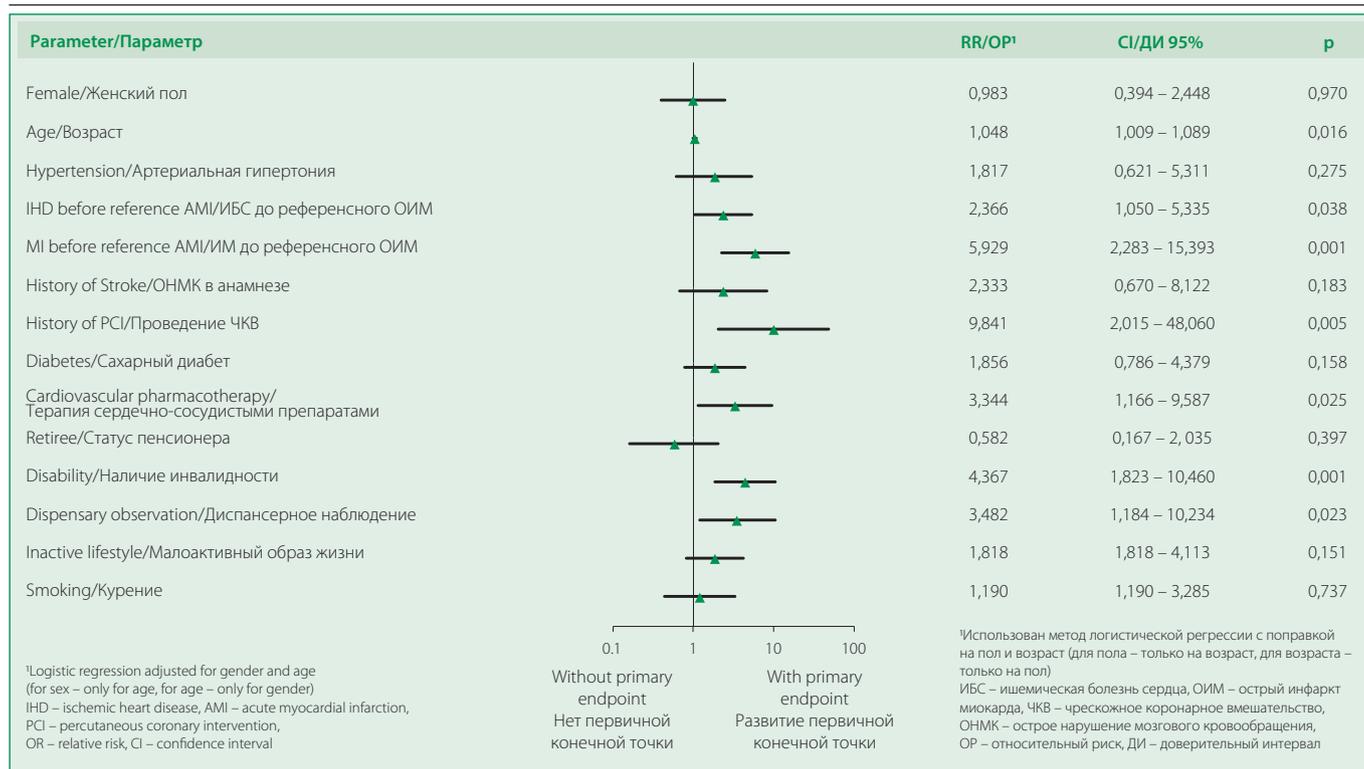


Figure 2. Risk assessment of the primary composite endpoint depending on various factors

Рисунок 2. Оценка риска развития комбинированной первичной конечной точки в зависимости от различных факторов

нако регистр ЛИС-1 проводился почти 10 лет назад, до создания сосудистых центров и широкого внедрения инвазивных методов по реваскуляризации миокарда в острой стадии ОИМ. Поэтому данные этого регистра в отношении отдаленных исходов болезни в определенной степени устарели.

В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ отклик составил более 97%, что свидетельствует о надежности полученных данных. При сравнении данных по отдаленной смертности больных в регистре ЛИС-1 и регистре ПРОФИЛЬ-ИМ различия, как ни странно, оказались не столь серьезными, как можно было ожидать.

Большинство включенных в регистр ПРОФИЛЬ-ИМ в остром периоде инфаркта миокарда находились в сосудистых центрах, им проводились инвазивные вмешательства, а также назначалась терапия, соответствующая современным стандартам лечения. Тем не менее, смертность в течение первого года после референсного ОИМ в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ была ненамного ниже соответствующего по срокам наблюдения показателя смертности в регистре ЛИС-1. Отсутствие существенных различий в показателях смертности в принципе может быть как следствием недостаточно активной догоспитальной терапии, в первую очередь, у больных, уже имевших ИБС до развития референсного ОИМ, так и невысоким качеством терапии, получаемой больными после перенесенного ОИМ. В предыдущей публикации [6] нами было по-

казано, что терапия на амбулаторном этапе в целом не соответствовала современным клиническим рекомендациям: например, статины получали лишь 19% больных, имевших до референсного события диагноз ИБС. Проблемы качества вторичной профилактики у пациентов с ССЗ отмечены и в ряде крупных наблюдательных исследований [2, 9].

При оценке факторов, влиявших на отдаленные исходы болезни, регистр ПРОФИЛЬ-ИМ показал как сходство, так и различия с данными, ранее полученными в регистре ЛИС-1. В обоих регистрах отрицательно влияли на отдаленные исходы болезни возраст, наличие ранее существовавшей ИБС и ранее перенесенного ОИМ. В обоих регистрах наличие артериальной гипертензии не оказывало существенного влияния на отдаленные исходы болезни. Парадоксальным, на первый взгляд, кажется то, что в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ догоспитальная терапия сердечно-сосудистыми препаратами в целом не оказала положительного влияния на отдаленные исходы болезни. Однако, по-видимому, это отражает не столько саму терапию, сколько ее качество, которое, как было сказано выше, было невысоким. Возможно также, что сам факт назначения сердечно-сосудистых препаратов свидетельствовал о тяжести ИБС и, соответственно, о более серьезном прогнозе заболевания. Ранее в рамках регистра ЛИС-1 было показано, что назначение на догоспитальном этапе таких препаратов как ингиби-

торы АПФ и бета-адреноблокаторы существенно улучшает отдаленный прогноз жизни после перенесенного ОИМ, что несколько не противоречит результатам регистра ПРОФИЛЬ-ИМ.

То же самое можно сказать и еще о двух факторах, не продемонстрировавших положительное влияние на отдаленные исходы болезни: проведение ЧКВ до референсного события и диспансерное наблюдение. Возможно, проведение ЧКВ создавало ложное впечатление об излечении болезни и отрицательно сказывалось на качестве медикаментозной терапии. Что касается диспансерного наблюдения, то, во-первых, его факт может свидетельствовать о более тяжелой форме ИБС, во-вторых, само диспансерное наблюдение могло проводиться формально, без учета особенностей течения ИБС.

Заключение

Таким образом, данные настоящей работы показали, что отдаленный прогноз жизни и заболевания у больных, перенесших ОИМ, несмотря на интенсивную

терапию в острой стадии болезни, остается достаточно тяжелым. По-видимому, это свидетельствует о том, что отдаленные исходы болезни в значительной степени определяются анамнестическими факторами, в первую очередь, наличием ИБС до перенесенного ОИМ и качеством вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Наше исследование еще раз косвенно продемонстрировало, что проведение ЧКВ при стабильно протекающей ИБС, по крайней мере, не улучшает прогноз болезни. В группе особого риска остаются пациенты с отягощенным анамнезом в отношении ССЗ до референсного события, в связи с этим такие пациенты нуждаются в более тщательном диспансерном наблюдении, грамотной и качественной вторичной профилактике.

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. Sze'kely O., Lane D.A., Lip G.Y.H. Guideline-adherent secondary prevention post-acute coronary syndromes: the importance of patient uptake and persistence. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2365-7. doi:10.1093/eurheartj/ehy308.
2. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015; 36:1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
3. Piironen M., Ukkola O., Huikuri H., et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:274-80. doi:10.1177/2047487316679522.
4. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy mortality study (LMS): factors influencing the long-term survival after myocardial infarction. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(2):32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013;16(2):32-8].
5. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Sichinava D.P., et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (PROFILE-IM): study design and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(1):81-6. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(1):81-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
6. Kutishenko N.P., Kalaydzhan E.P., Sichinava D.P., et al. Registry of patients with acute myocardial infarction (PROFILE-IM): data on prehospital therapy in comparison with the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):88-93. (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Сичинава Д.П., и др. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):88-93. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93.
7. Erikh A.D. on behalf of the RECORD-3* working team. Six-month outcomes in acute coronary syndrome patients included in the registry RECORD-3. *Russ J Cardiol.* 2017;11(151):8-14. (In Russ) [Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. Российский Кардиологический Журнал. 2017;11(151):8-14. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-8-14.
8. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *Klinitsist.* 2011;1:24-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и соавт. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". Клиницист. 2011;1:24-8].
9. Kotsava K., Wood D., De 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;23:636-48. doi:10.1177/20474873155694.

About the Authors:

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

David P. Sichinava – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic №9

Elena P. Kalaydzhan – MD, Cardiologist, Moscow City Polyclinic №9

Valeryan A. Evdakov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Scientific Foundations of the Organization of Ambulatory Care, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics

Elena A. Kasparova – MD, PhD, Head Physician, Moscow City Polyclinic №9

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

Сведения об авторах:

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

Сичинава Давид Петрович – врач-кардиолог, Городская поликлиника №9

Калайджян Елена Петровна – врач-кардиолог, Городская поликлиника №9

Евдаков Валерьян Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. отделением научных основ организации амбулаторной помощи, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения

Каспарова Элина Артуровна – к.м.н., главный врач, Городская поликлиника №9

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

Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Марина Сергеевна Черняева³,
Марина Михайловна Петрова⁴, Ольга Владимировна Головина⁵

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет). Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

За последние годы возросла актуальность проблемы ортостатической гипотензии (ОГ), обусловленной ее высокой распространенностью и неблагоприятным влиянием на прогноз и качество жизни пациентов, особенно, пожилого и старческого возраста. Целью настоящего обзора стало обобщение современных отечественных и зарубежных данных литературы о заболевании. В статье представлены обновленное определение ОГ, ее современная классификация, патофизиология, особенности течения у пожилых людей, рекомендации по диагностике и лечению. Особое внимание уделено обзору результатов научных исследований о влиянии ОГ на риск развития коронарных и цереброваскулярных событий и смерти от всех причин. ОГ является одной из форм ортостатической неустойчивости, диагностические критерии которой определены Консенсусом 2011 г. как устойчивое снижение систолического артериального давления на ≥ 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа. Распространенность ОГ варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия ряда сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без артериальной гипертензии до 50% и более у лиц старше 75 лет с коморбидной патологией. ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, а также может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции. На сегодняшний день выделяют три клинических варианта ОГ: классическая, ранняя и отсроченная ОГ. Кроме того, ОГ классифицируют по этиологическому признаку – первичная и вторичная; и патофизиологическому – нейрогенная и не нейрогенная ОГ (или функциональная). Представлены алгоритм выявления пациентов с высоким риском развития ОГ и методы диагностики ОГ. Рассмотрены немедикаментозные и медикаментозные методы лечения ОГ.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, артериальное давление, пожилой возраст, сердечно-сосудистые события, когнитивные функции.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Черняева М.С., Петрова М.М., Головина О.В. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):747-756. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756

Orthostatic Hypotension: Definition, Pathophysiology, Classification, Prognostic Aspects, Diagnostics and Treatment

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Marina S. Cherniaeva³, Marina M. Petrova⁴, Olga V. Golovina⁵

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435, Russia

³ Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation
Marshala Timoshenko ul. 19-1A, Moscow, 121359 Russia

⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 125993 Russia

The urgency of the problem of orthostatic hypotension (OH) has increased in recent years. It was due to the high prevalence and its adverse effect on the prognosis and quality of life of patients, especially the elderly and oldest old. The purpose of this review was to summarize the contemporary domestic and foreign literature data about disease. The article presents an updated definition of OH, modern classification, pathophysiology, feature of the course of OH in the elderly, recommendations for diagnosis and treatment. Particular attention is paid to reviewing the results of scientific research on the influence of OH on the risk of developing coronary and cerebrovascular events and overall mortality. OH is one of the forms of orthostatic tolerance and diagnostic criteria were determined by the 2011 Consensus as a sustained fall of systolic blood pressure by at least 20 mm Hg and/or a diastolic blood pressure by 10 mm Hg within 3 min of standing. The prevalence of OH ranges depending on the age of the patients and

the presence of a number of concomitant diseases: from 6% in healthy people without arterial hypertension up to 50% or more in people older than 75 years with a comorbid pathology. OH is an independent predictor of overall mortality and adverse cardiovascular events. OH is associated with an increased risk of serious adverse cerebrovascular and coronary events, and may also contribute to cognitive impairment and the development of dementia. For today, we have three clinical options OH: classical, early and delayed OH. In addition, OH is classified based on etiology – primary and secondary; and pathophysiological principle – neurogenic OH and not a neurogenic OH (or functional). The algorithm for identifying patients with a high risk of development of OH and diagnostic methods are also presented. Non-medicamentous and medicamentous methods of OH treatment are considered.

Keywords: orthostatic hypotension, blood pressure, elderly, cardiovascular events, cognitive functions.

For citation: Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Petrova M.M., Golovina O.V. Orthostatic Hypotension: Definition, Pathophysiology, Classification, Prognostic Aspects, Diagnostics and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):747-756. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756

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

Received / Поступила: 20.07.2018

Accepted / Принята в печать: 10.08.2018

Введение

Ортостатическая гипотензия (ОГ) является одной из форм ортостатической неустойчивости (orthostatic tolerance) – неадекватность ответных реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на переход в вертикальное положение [1]. Она впервые описана американскими врачами Сэмюелом Брэдбери и Кэри Эгглстоном в 1925 г. как дегенеративное заболевание вегетативной нервной системы, характеризующееся постепенным развитием постуральной (ортостатической) гипотензии с фиксированной частотой сердечных сокращений (ЧСС), ангидроза, никтурии, расстройств функции кишечных и мочевых сфинктеров, зрительных нарушений, импотенции, боли в шее и затылочной области, облегчающиеся в горизонтальном положении с характерным усилением симптомов в утренние часы, после приема пищи, физических нагрузок, в жаркую погоду [2]. Прогресс в изучении проблемы обусловил необходимость уточнения и расширения предыдущих определений ОГ, и в 2011 г. был опубликован обновленный согласительный документ, одобренный Американским обществом по изучению автономной нервной системы (АНС; American Autonomic Society), Европейской федерацией обществ по изучению АНС (European Federation of Autonomic Societies), группой исследователей по изучению АНС Всемирной федерации неврологии и группой по изучению нарушений АНС Американской академии неврологии (Autonomic Research Group of the World Federation of Neurology and the Autonomic Disorders section of the American Academy of Neurology). В документе были уточнены и обновлены определение, патофизиология и клинические особенности ОГ [1]. Впервые синдромы ортостатической неустойчивости были классифицированы в 3 категории: 1) ОГ; 2) нервно-опосредованный (рефлекторный) обморок 3) синдром постуральной (ортостатической) тахикардии. Сегодня

интерес к проблеме обусловлен полученными данными о неблагоприятном влиянии ОГ на разные органы и системы (сердечно-сосудистая система, головной мозг, почки, эндокринная система и т.д.), что, безусловно, требует единого подхода к диагностике, профилактике и лечению ОГ.

Определение

Диагностические критерии ОГ определены Консенсусом 2011 г. [1] как устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥ 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста; для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине – снижение САД на ≥ 30 мм рт.ст. [1]. В 2018 г. рабочей группой по диагностике и лечению синкопальных состояний European Society of Cardiology (ESC, Европейского кардиологического общества) критерии ОГ были дополнены снижением САД < 90 мм рт.ст. от исходного, особенно у пациентов с САД < 110 мм рт.ст. в положении лежа на спине [3]. ОГ может сопровождаться симптомами, а может быть бессимптомной. Характерные симптомы ОГ включают головокружение, предобморочное состояние и обморок. Потеря сознания обычно имеет постепенное начало, но может произойти и внезапно. К дополнительным симптомам относятся: общая слабость, усталость, когнитивное снижение, слабость в нижних конечностях («ватность» ног), нечеткость (расплывчатость) зрения, «мушки» перед глазами, головная боль, тошнота, боль в области шеи, распространяющаяся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, ортостатическая одышка или боль в груди (по типу стенокардии) [1].

Патофизиологические механизмы ортостатической гипотензии

В норме при переходе из горизонтального положения в вертикальное происходит гравитационно-опосредованное перераспределение объема крови, 10-15% которой депонируется в венах нижних конечностей, в результате чего уменьшаются венозный возврат к сердцу, ударный объем, сердечный выброс и артериальное давление (АД). Эти гемодинамические изменения провоцируют компенсаторный рефлекторный ответ – активацию барорецепторов (дуги аорты, каротидных синусов, сердца, легочных сосудов), которая, в свою очередь, обуславливает рефлекторное усиление симпатической и угнетение парасимпатической иннервации. Эти изменения вызывают констрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах. В результате наблюдается незначительное снижение САД, небольшое повышение ДАД на фоне умеренного увеличения ЧСС. Системная вазоконстрикция является ключевым механизмом поддержания АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение ЧСС. Быстрая краткосрочная адаптация к ортостатическому стрессу осуществляется исключительно по волокнам АНС [4]. Нормальный адаптивный ответ на переход в вертикальное положение продолжается приблизительно 60 с. Более длительные гемодинамические изменения в ортостазе считаются патологическими. Также в регулировании ортостаза принимают участие и нейроэндокринные системы, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Нарушение механизмов адаптации к вертикальному положению на любом уровне приводит к ортостатической неустойчивости – неспособности организма удерживать вертикальное положение [5,6]. В основе вегетативной дисрегуляции лежит нарушение норадренергической нейротрансмиссии, при котором постганглионарные симпатические нейроны не выделяют достаточного количества норадреналина. Сниженное высвобождение нейромедиаторов приводит к нарушению вазоконстрикции, неадекватно низкому приросту ЧСС и снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) – все это способствует развитию гипотензии [7-11]. Любое заболевание, при котором поражаются периферические вегетативные волокна, может приводить к развитию автономной дисрегуляции. Важной характеристикой нарушений вегетативной иннервации является отсутствие амортизирующего действия барорефлекса. Барорефлекс играет приоритетную роль в регуляции АД [12]. Барорефлекторная несостоятельность возникает у людей, страдающих АГ, особенно злокачественной и резистентной гипертензией; перенесших травму, облучение, хирургические операции, у лиц с раком оророфарингеальной области

и у пожилых людей [13]. При барорефлекторной несостоятельности не только утрачивается защитная функция в отношении стимулов, вызывающих чрезмерные колебания АД, но и обычные, повседневные стрессоры приводят к неадекватным изменениям АД. Такая лабильность системы контроля АД проявляется выраженным снижением АД в жару или в жарких помещениях, при физической нагрузке или приеме пищи. Например, после еды АД у здоровых людей АД снижается на 1 мм рт. ст., тогда как у пациентов с барорефлекторной несостоятельностью – до 40 мм рт. ст. [14,15]. Напротив, выпитый стакан воды у этих больных может вызвать подъем АД до 40 мм рт. ст. [15-17]. Антигипертензивный препарат клонидин при автономной недостаточности может вызвать парадоксальное повышение АД вследствие гиперчувствительности α -адренорецепторов и барорефлекторной недостаточности [16]. При снижении ОЦК или медикаментозно индуцированной ОГ АНС относительно интактна. В этих случаях в патогенезе развития ОГ имеют значение сниженный ОЦК и гемодинамические эффекты лекарственных средств. Для ОГ со сниженным ОЦК характерна выраженная тахикардия при переходе в вертикальное положение [13]. Прием антигипертензивных препаратов, особенно мочегонных, рассматривается как один из основных провоцирующих факторов ОГ, нередко уменьшение их дозы или отмена способствует исчезновению симптоматики [18-20].

Особенности патофизиологии ОГ у пожилых.

С возрастом у человека происходит уменьшение чувствительности барорецепторов и α -адренергического вазоконстрикторного ответа при симпатической активации, снижается тонус блуждающего нерва, что характеризуется снижением хронотропной функции сердца и периферического сопротивления при переходе в вертикальное положение. Также с возрастом уменьшается концентрационная способность почек из-за снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшения концентрации ренина, ангиотензина, альдостерона, и повышения натрийуретического пептида. Эти механизмы могут привести к дегидратации организма. Миокард с возрастом становится жестким из-за преобладания фиброза, диастолическое наполнение левого желудочка уменьшается. Наряду с уменьшением венозного возврата при вставании происходит уменьшение ударного объема. Снижение рефлекторно обусловленных прироста ЧСС и вазоконстрикции, значительно уменьшают наполнение левого желудочка и увеличивают риск развития ОГ у пожилых лиц. Поэтому организм пожилого пациента более восприимчив к воздействию факторов, снижающих АД или нарушающих компенсаторные механизмы, включая прием лекарственных препаратов [21].

Классификация

ОГ может быть классифицирована на первичную и вторичную [22]. Первичные формы чаще являются идиопатическими и могут быть подразделены на острую и хроническую формы. [23]. Вторичными формами являются те, которые наблюдаются в сочетании с другими заболеваниями [сахарный диабет (СД), амилоидоз], возникают как побочное действие лекарственных препаратов (например, антигипертензивные, антидепрессанты и химиотерапевтические средства) или вследствие воздействия токсичных веществ (спирт, тяжелые металлы) (табл. 1).

Патофизиологическая классификация делит ОГ на две большие категории – обусловленную структурными (нейрогенными) или функциональными (не нейрогенными) нарушениями АНС [6]. Нейрогенная ОГ (НОГ) является ключевым проявлением хронической вегетативной недостаточности при первичных нейродегенеративных нарушениях, она также может быть и вторичной по отношению к неврологическим нарушениям, связанной с сахарным диабетом, амилоидозом или прогрессирующей почечной недостаточностью [24]. К факторам, которые могут вызвать функциональное ухудшение деятельности вегетативной нервной системы (не нейрогенная ОГ, не-НОГ), относятся лечение вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, диуретиками, нейролептиками; абсолютное или относительное уменьшение ОЦК (кровотечение, диарея, рвота и т.д.); венозный застой в венах нижних конечностей, в том числе, во время физических упражнений (вызванных физическими нагрузками), после еды (постпрандиальная гипотония) и после длительного постельного режима

(декондиционирование); сердечная недостаточность [25,26]. Следует отметить, что приемы больших объемов пищи, особенно с высоким содержанием углеводов, или алкоголя, могут увеличить падение АД при переходе в вертикальное положение, причем, пожилые люди более восприимчивы к этим эффектам [1]. Если симптомы ОГ возникают и/или усиливаются после приема пищи, то необходимо выполнить ортостатические пробы до и после еды.

В зависимости от времени возникновения выделяют 3 клинических варианта ОГ: классическая, ранняя и отсроченная ОГ [6]. Классическая ОГ определяется, когда критерии снижения АД для ОГ регистрируются в пределах от 30 до 180 с в положении стоя или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста [6]. Отсроченная ОГ – прогрессирующее снижение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. или $\geq 30/15$ мм рт. ст. у пациентов с АГ между 3-й и 45-й мин после вставания [6]. Ранняя ОГ определяется как снижение САД ≥ 40 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 20 мм рт. ст. в течение 30 с после перехода в вертикальное положение из положения лежа [24].

Эпидемиологические и прогностические аспекты ортостатической гипотензии

Согласно результатам опубликованных исследований распространенность ОГ варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия ряда сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без АГ до 50% и более у лиц старше 75 лет с мультиморбидной патологией [27-35]. При наличии некоторых хронических заболеваний ОГ имеет более высокую распространенность, чем в популяции в целом. Так, ОГ

Table 1. Etiological classification of orthostatic hypertension

Таблица 1. Этиологическая классификация ортостатической гипертензии

Первичная		Вторичная
Острая	Хроническая	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ острая пандизавтономия 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ болезнь Паркинсона ➤ мультисистемная атрофия ➤ истинная вегетативная недостаточность ➤ деменция с тельцами Леви ➤ аутоиммунная автономная ганглиопатия ➤ редкие наследственные болезни: (семейная дизавтономия - синдром Райли-Дея, недостаточность дофамин-бета гидроксилазы) идиопатическая (этиология неизвестна) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ятрогенная (связанная с приемом лекарственных препаратов) ➤ сахарный диабет ➤ сердечно-сосудистые заболевания (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, сердечная недостаточность, стеноз аорты, легочная гипертензия, гипертоническая болезнь) ➤ почечная недостаточность ➤ аутоиммунные заболевания ➤ снижение объема циркулирующей крови (кровопотеря, диарея, рвота и т. д.) ➤ венозный застой в нижних конечностях ➤ алкогольная полинейропатия ➤ эндокринные расстройства ➤ (надпочечниковая недостаточность, заболевания щитовидной железы, несахарный диабет) ➤ амилоидоз ➤ множественная миелома ➤ паранеопластические синдромы ➤ цереброваскулярные заболевания ➤ рассеянный склероз заболевания спинного мозга

традиционно ассоциируется с нейродегенеративными заболеваниями [22], наличием синдрома старческой астении у пожилых пациентов [35], сердечной недостаточностью (СН) [36], АГ [30,31], СД [37].

В настоящее время увеличивается количество данных, свидетельствующих о том, что ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [38-40] и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [40,41].

Согласно имеющимся данным проспективных исследований ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, хотя результаты исследований нельзя назвать однозначными, и в некоторых источниках достоверных результатов получено не было [39,42-44]. Тем не менее, крупный метаанализ проспективных наблюдательных исследований (2015) [44] подтвердил, что наличие ОГ независимо связано с повышенным риском смерти от всех причин, ишемической болезни сердца (ИБС), СН и инсульта. В 10 из 12 включенных в данный метаанализ исследований изучалась связь между ОГ и риском смерти от всех причин для общей совокупной популяции из 65174 пациентов, медиана времени наблюдения 5 лет. Показано, что пациенты с ОГ имели статистически значимое увеличение риска смерти от всех причин – относительный риск (ОР) 1,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24-1,81. Связь между ОГ и ИБС была оценена в четырех исследованиях, причем, общая численность пациентов составляла около 50 тыс (49512 пациента), медиана времени наблюдения – 6,4 года. Только в двух исследованиях выявлена статистически значимая связь между ОГ и наличием ИБС [40, 45], в то время как в двух других такой связи не прослеживалось [43,46]. Однако в объединенном анализе всех четырех исследований была зафиксирована статистически значимая взаимосвязь между наличием ОГ и риском событий, связанных с ИБС (отношение рисков [ОР] 1,41; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,22-1,63). Данные о взаимосвязи между ОГ и фибрилляцией предсердий были доступны из трех исследований, вошедших в цитируемый метаанализ (общая численности пациентов – 50096, период наблюдения – от 6,8 до 24 лет). ОГ ассоциировалась со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий (ОР 2,25; 95%ДИ 1,52-3,33). В 5-ти исследованиях (общая выборка – 58300 пациентов, медиана наблюдения – 6,8 лет) была изучена возможная взаимосвязь между ОГ и риском инсульта, из них в 3-х исследованиях обнаружена статистически значимая взаимосвязь между наличием ОГ и повышенным риском инсульта [40,41], в 2-х других такой связи не прослеживалось [43,45]. При объединении результатов всех 5-ти исследований было

выявлено, что наличие ОГ ассоциировалось со значительно более высоким риском цереброваскулярных событий (ОР 1,64; 95%ДИ 1,13-2,37).

Анализ подгрупп, сформированных в зависимости от возраста, документировал более сильную связь между наличием ОГ и смерти от всех причин среди больных моложе 65 лет 1,78 (ОР 1,78; ДИ95% 1,25-2,52), тогда как в старшей возрастной подгруппе эта ассоциация не достигла статистической значимости (ОР 1,26; ДИ95% 0,99-1,62) [44]. Аналогичная закономерность в отношении риска инсульта выявлена в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [47,48] и в Cardiovascular Health Study [49]: относительный риск инсульта у пациентов с ОГ снижался с увеличением возраста пациентов. Проспективные данные шведского профилактического проекта «Malmö Preventive Project» [50], в котором приняли участие 14345 человек в возрасте от 32 до 51 года, показали, что пациенты с ОГ моложе 42 лет имеют в 2 раза более высокий риск смерти от всех причин.

Присутствующие при ОГ повышенная суточная вариабельность АД и повышенное АД в положении лежа на спине обуславливают увеличение постнагрузки на сердце, что будет приводить к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и, тем самым, диастолической дисфункции левого желудочка, повышенному риску застойной СН и ишемии миокарда. Нарушение ортостатической толерантности приводит к активации нейроэндокринных компенсаторных механизмов, которые могут инициировать активацию других биологических эффекторов (например, тромбоцитов или коагуляционного каскада), потенциально способствующих возникновению сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [51].

Гемодинамический ответ на ортостаз может отражать индивидуальные различия в сосудистой реактивности или симпатической активности, которые также будут способствовать и повреждению почек. Недавние исследования показали взаимосвязь между повышенной симпатической активацией и хронической болезнью почек (ХБП) [52]. Так, в исследовании ARIC при анализе взаимосвязи ОГ и ХБП среди 12593 человек (средний возраст 54 года) выявлено, что ХБП развилась у 1019 пациентов в среднем за 16 лет (3,9 случая/1000 человеко-лет). Исследователями показано, что у лиц с наличием ОГ наблюдался значительно более высокий риск развития ХБП по сравнению с теми, у кого не было ОГ (ОР 1,67; 95%ДИ 1,36-2,06). Кроме того, ОГ ассоциировалась с повышенным риском развития альбуминурии (ОР 1,66; 95%ДИ 1,21-2,29) [52].

Как говорилось ранее, СД сам по себе является фактором риска развития ОГ, кроме того, наличие ОГ у пациентов с СД может приводить к более неблагопри-

ятным прогностическим исходам. Распространенность и прогностическое значение ОГ у пациентов с СД 2 типа и АГ изучались в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [53]. В нем приняли участие 10251 пациент с СД 2 типа и АГ в возрасте от 40 до 79 лет, период наблюдения – в среднем 46,9 месяцев. Частота встречаемости ОГ у таких пациентов составила 20%. Наличие ОГ ассоциировалось с повышенным риском смерти от всех причин (ОР=1,61; 95%ДИ 1,11-2,36) и риском смерти или госпитализации в связи с СН (ОР=1,85; 95%ДИ 1,17-2,93). Частота ОГ не зависела от возраста пациентов, она также статистически значимо не различалась в 2-х исследуемых группах – интенсивного снижения АД (<120 мм рт. ст.) и стандартного снижения АД (<140 мм рт. ст.) [53].

Еще в одном исследовании у пациентов с СД более старшей возрастной группы (≥ 70 лет) изучали взаимосвязь ОГ с падениями [54]. Данное перекрестное исследование включало в себя 352 больных с СД 2 типа и 211 пациентов без СД. Распространенность ОГ составляла 28% (95%ДИ 24-33%) и 18% (95%ДИ 13-23%) у участников с СД 2 типа и без него, соответственно, причем взаимосвязь между СД 2 типа и ОГ не зависела от наличия других факторов риска. Показано, что наличие в анамнезе макрососудистых осложнений и более высокое САД в положении лежа на спине были независимо взаимосвязаны с более высоким риском развития ОГ. Распространенность характерных симптомов ОГ составила 18% (95%ДИ 15-23%) у пациентов с СД 2 типа и 10% (95%ДИ 6-14%) без СД. Женский пол, наличие макрососудистых осложнений в анамнезе и, напротив, более низкое САД в положении лежа на спине повышали риск возникновения характерных симптомов ОГ. Несмотря на то, что четкой взаимосвязи между наличием ОГ и фактом падения или его высоким риском в исследовании получено не было, прослеживалась четкая взаимосвязь между наличием характерных симптомов ОГ и фактом падений (ОР 1,65, 95%ДИ 1,00-2,72), а также высоким риском падений (ОР 8,21; 95%ДИ 4,17-16,19) [54].

Существует также несколько потенциальных механизмов для взаимосвязи между ОГ и когнитивными нарушениями. Так, постуральная дисрегуляция АД отрицательно влияет на перфузию головного мозга, вызывая ряд изменений структуры белого вещества головного мозга, таких, как, например, лейкоареоз, которые приводят к когнитивному снижению [55]. Результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных показали, что гипоперфузия головного мозга усиливает избыточную экспрессию мРНК белка-предшественника амилоида, который является основным составляющим амилоидных бляшек

при болезни Альцгеймера [56]. Однако данные исследований о взаимосвязи между ОГ и когнитивными нарушениями, полученные при анализе литературы, весьма противоречивы. Так, в исследовании Punchick В. с соавт. [57], в котором принимали участие 571 пациент в возрасте ≥ 65 лет, прошедшие всестороннюю гериатрическую оценку, не выявлено взаимосвязи между когнитивными нарушениями и ОГ. Частота встречаемости ОГ в этой популяции составила 32,1%, распространенность ОГ среди участников без когнитивных нарушений – 39%, среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями – 28,9%, среди лиц с деменцией – 30,6% ($p=0,13$). В ряде других исследований также не было обнаружено никакой ассоциации между ОГ и когнитивными нарушениями, включая некоторые исследования пожилых пациентов, проживающих в домах престарелых [58-63], больных, госпитализированных в терапевтические, хирургические, ортопедические отделения [64-66] и среди пациентов, находящихся в клиниках после падений [34,67,68]. Напротив, об ассоциации между ОГ и когнитивными нарушениями сообщалось в исследованиях пациентов с болезнью Паркинсона [69-72], пожилых пациентов [64,73] и пациентов с деменцией [74]. Связь между ОГ и когнитивными нарушениями была также обнаружена в ряде исследований, в которых обследовали пожилых пациентов, проживающих в домах престарелых [55,70]. В проспективном исследовании TILDA (the Irish Longitudinal Study on Aging) [75] по проблемам старения с участием 4690 пациентов Frewen J. с соавт. обнаружили связь между ОГ и когнитивными нарушениями только среди пациентов, у которых было зафиксировано повышенное АД в положении лежа на спине. Еще одно крупное исследование изучало взаимосвязь ОГ и деменции. Среди 6204 участников, средний возраст которых составил $68,5 \pm 8,6$ года, медиана наблюдения 15,3 года, у 1176 развилась деменция, из которых у 935 (79,5%) – болезнь Альцгеймера и у 95 (8,1%) – сосудистая деменция. ОГ ассоциировалась с повышенным риском развития деменции (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,15; 95%ДИ 1,00-1,34, $p=0,05$), как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера. Риск развития деменции был особенно высок у тех пациентов с ОГ, у которых не было компенсаторного увеличения ЧСС при переходе в вертикальное положение (скорректированное ОШ 1,39; 95%ДИ 1,04-1,85, $p=0,05$) [76].

Таким образом, наличие ОГ является прогностически неблагоприятным фактором риска развития инсульта, коронарных событий и смерти от всех причин в различных популяциях пациентов, а также может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции. Поэтому для предотвращения

серьезных неблагоприятных событий на фоне ОГ крайне важным будет являться правильная и ранняя диагностика данного заболевания, выявление его причины и рациональная терапия.

Диагностика

Скрининг пациентов начинается с выявления симптомов ОГ и последующим измерением АД и ЧСС в горизонтальном и вертикальном положении, согласно методике, описанной ниже. Пациентов следующих 5 категорий необходимо регулярно проверять на наличие ОГ:

(1) пациенты с подозрением или диагностированным нейродегенеративным расстройством, связанным с вегетативной дисфункцией, включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, истинную вегетативную недостаточность или деменцию с тельцами Леви;

(2) пациенты, которые сообщили о необъяснимом падении или имели эпизод потери сознания (обморок);

(3) пациенты с периферическими невропатиями, которые связаны с вегетативной дисфункцией (например, сахарный диабет, амилоидоз, ВИЧ);

(4) пациенты пожилого возраста (≥ 70 лет) [77], «хрупкие» пациенты (пациенты с синдромом старческой астении) или пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов;

(5) пациенты с головокружением или неспецифическими симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение из положения лежа [77].

Пациенты в каждой из этих групп имеют более высокий риск наличия ОГ по сравнению с общей популяцией [78]. Пациентов этих пяти категорий необходимо тщательно расспросить о наличии симптомов ОГ, их частоте и тяжести, о том, как долго они могут находиться в вертикальном положении, о влиянии симптомов на их повседневную жизнь. Вопросы о наличии симптомов должны учитывать время суток, в которое они возникают, их связь с приемом лекарственных препаратов и пищи [77]. Необходимый перечень вопросов, которые следует использовать при скрининге пациентов для выявления ОГ [77]: (1) «Пали ли Вы в обморок или теряли сознание в последнее время?» (2) «Вы чувствуете головокружение или «легкость» в голове в положении стоя?» (3) «У Вас появляются нарушения зрения в положении стоя?» (4) «У Вас бывает ощущение затрудненного дыхания в положении стоя?» (5) «Чувствуете ли Вы слабость в ногах или «ватность ног» в положении стоя?» (6) «Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя?» (7) «Вышеуказанные симптомы уменьшаются или исчезают, когда Вы садитесь или

ложитесь?» (8) «Вышеуказанные симптомы усиливаются утром или после еды?» (9) «Были ли у Вас в последнее время случаи падения?» (10) «У вас есть какие-либо другие симптомы сразу или в течение 3-5 мин после того, как Вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли Вам лучше, если Вы снова садитесь или ложитесь?».

Если пациент дает положительный ответ хотя бы на один или более вопросов, то он должен рассматриваться как подверженный повышенному риску развития ОГ, и для подтверждения диагноза ему необходимо провести более полную оценку, включая ортостатические пробы. В связи с тем, что падения являются частым явлением у пациентов пожилого и старческого возраста, необходимо задать конкретный вопрос об обстоятельствах падения. Следует учесть, что некоторые пожилые пациенты неохотно говорят о симптомах ОГ или падениях, опасаясь, что могут потерять свою независимость из-за настойчивости членов семьи, беспокоящихся об их безопасности.

Для верификации диагноза ОГ и выявления ее патофизиологической причины в группе риска, сформированной на основе скринингового опросника, необходимо проводить дальнейшее дообследование. Существует пошаговый алгоритм, который включает в себя 5 пунктов: (1) трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и ЧСС медицинским персоналом в клинике, (2) измерение АД и ЧСС самим пациентом или его родственником в домашних условиях, (3) оценка принимаемых лекарственных препаратов, (4) изучение клиничко-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ, и, при необходимости – (5) дополнительное тестирование [77].

Активная ортостатическая проба с измерением АД и ЧСС. В настоящее время существует три метода оценки АД для диагностики ОГ: активная ортостатическая проба (АОП), длительная проба с пассивным ортостазом (тилт-тест) и суточное мониторирование АД [1]. АОП включает в себя измерение АД и ЧСС в положении лежа непосредственно перед вставанием, но не ранее чем через 5 мин после того, как пациент находился в положении лежа на спине. Затем пациента просят встать, и через 1 и 3 мин пребывания пациента в положении стоя, измеряют АД и ЧСС, обязательна фиксация симптомов ОГ, если они имеются у пациента [77]. В качестве альтернативы может быть использовано измерение АД и ЧСС после того как пациент будет непосредственно перед вставанием находиться как минимум 5 мин в положении сидя. Если тест положительный (т.е. АД в положении лежа/сидя $\geq 20/10$ мм рт. ст. в сравнении с АД в положении стоя), то диагностируется ОГ. Однако, если тест отрицательный, но есть симптомы характерные для ОГ, следует обратить внимание на наличие АГ в положении лежа на спине [75]

или провести тилт-тест [77]. Перечисленные тесты могут не идентифицировать всех пациентов с ОГ, поскольку изменения в еде, количестве выпитой жидкости, времени суток и лекарственных препаратах могут влиять на ортостатические изменения АД. Следует помнить о том, что у некоторых пациентов симптомы ОГ появляются позже, более чем через 3 мин после перехода в вертикальное положение (отсроченная ОГ) [77]. В дифференциальном диагнозе между нОГ и не-нОГ может помочь измерение ЧСС [79]. Если при выполнении АОП увеличение ЧСС происходит менее, чем на 15 уд/мин, то предполагается диагноз нОГ, а если ≥ 15 уд/мин, то это свидетельствует о не-нейрогенной природе ОГ [77,80]. Следует помнить о том, что мониторинг изменения ЧСС для вышеупомянутых диагностических целей требует учета приема лекарственных препаратов (например, бета-блокаторы, альфа- и бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и т.д.) и наличия сопутствующих нарушений сердечного ритма (например, синдром слабости синусового узла, атрио-вентрикулярной блокады), наличия кардиостимулятора, поскольку это может нивелировать увеличение ЧСС при переходе в вертикальное положение. Кроме того, снижение ОЦК (например, на фоне приема диуретиков) даже у здоровых людей может обуславливать развитие ОГ и сопровождается увеличением ЧСС ≥ 20 уд/мин при вставании.

Измерение АД и ЧСС дома. Вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ является мониторинг АД и ЧСС у пациента в домашних условиях, самостоятельно или с помощью родственников, сиделки и т.д. Измерение проводится в следующих случаях: (1) утром, сразу после пробуждения в положении лежа, и через 3 мин после вставания, до приема лекарственных препаратов; (2) вечером, через 15 мин после укладки в постель перед сном в положении лежа; (3) когда у пациента имеются симптомы, характерные для ОГ. Измерения необходимо проводить за 7 дней до визита к врачу, результаты записываются в дневник пациента. После визита к врачу, измерения АД и ЧСС не требуются, за исключением случаев, когда на приеме врач произвел изменение в терапии. В таком случае для определения эффективности терапии требуется дополнительная неделя контроля АД и ЧСС после визита врача.

Оценка принимаемых лекарственных препаратов. Существует большое количество лекарственных средств, которые могут вызывать ОГ (дофаминергические лекарственные препараты, антидепрессанты, антихолинэргические препараты, антигипертензивные средства (снижающие преднагрузку на сердце, вазодилататоры, лекарственные препараты с отрицательным инотропным/хронотропным эффектом, цент-

ральные симпатолитические средства, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы). Необходимо проверить перечень лекарственных препаратов, которые принимает пациент, и, если это необходимо, уменьшать дозу и/или модифицировать схему медикаментозной терапии [77].

Изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ. Данный пункт включает в себя анализ электрокардиограммы (ЭКГ) и лабораторных исследований [77]. Для изучения причин развития ОГ необходим следующий минимальный объем исследований: общий анализ крови (наличие анемии или воспалительных изменений); биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, бикарбонаты, азот мочевины крови, креатинин и глюкоза натощак) для выявления наличия гипо- и гипернатриемии, гипо- и гиперкалиемии, нарушений кислотно-основного равновесия, гиповолемии, нарушения функции почек или наличия сахарного диабета; тиреотропный гормон (функция щитовидной железы); анализ крови на витамин В₁₂ и метилмалоновую кислоту (дефицит витамина В₁₂). Дополнительные лабораторные тесты для дифференциальной диагностики не-нОГ и нОГ включают исследование альбумина, ферментов печени, неврологических антител (паранеопластическая панель), электрофорез белков сыворотки крови и мочи [77].

Лечение

Стратегия лечения ОГ [3,81] включает в себя мероприятия по обучению и изменению образа жизни; адекватное потребление жидкости (до 2-3 л/день, если нет противопоказаний) и соли (до 10 г/день); отмена или снижение дозы вазоактивных лекарственных препаратов. Если на фоне этих мероприятий симптомы ОГ сохраняются, то дополнительно можно использовать физические противовесные маневры, такие как скрещивание ног и приседания, ношение абдоминального бандажа и/или компрессионный трикотаж; сон с приподнятым изголовьем кровати ($> 10^\circ$); прием специальных лекарственных препаратов. К препаратам первой линии относят альфа-адреномиметик мидодрин и минералокортикостероид, повышающий реабсорбцию натрия, воды и секрецию калия в почечных канальцах, флудрокортизон. В качестве дополнительных методов лечения могут быть рекомендованы ходьба с тростью, более частые приемы пищи, но малыми порциями, специальные упражнения для мышц ног и брюшной полости, особенно, плавание, а также прием некоторых лекарственных средств, например, десмопрессина пациентами с ночной полиурией, октреотиды для лечения постпрандиальной гипотензии, эритропоэтина при анемии, пиридостигмина бромиды. Для лечения симптомов нОГ возможно использование ле-

карственного препарата доксидапа (не зарегистрирован в РФ), который является предшественником норадреналина и адреналина [3].

Заключение

На сегодняшний день актуальность проблемы ОГ не вызывает сомнений в связи с ее высокой распространенностью, особенно у пациентов старших возрастных групп и/или с наличием коморбидных заболеваний, и неблагоприятным влиянием на прогноз (увеличение риска коронарных событий, инсульта, смерти от всех причин) и качество жизни (нарушение когнитивных функций, развитие деменции, падения). Раннее выявление пациентов с высоким риском развития ОГ на основе выявления симптомов ОГ и сопутствующих заболеваний необходимо для выполнения дальнейшего алгоритма диагностики и подтвержде-

ния наличия ортостатических расстройств. Понимание причины возникновения нарушений гемодинамики при ортостазе поможет клиницисту найти правильный и рациональный подход к терапии, будь то лечение заболевания, лежащего в основе развития ОГ, или в случаях, связанных с медикаментозно индуцированной ОГ. Правильные подходы к диагностике, профилактике и лечению ОГ помогут избежать жизненно опасных осложнений, способствуя увеличению продолжительности и качества жизни, в том числе, пожилых пациентов.

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

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

References / Литература

- Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5.
- Bradbury S., Eggleston C. Postural hypotension: report of three cases. *Am Heart J (St. Louis).* 1925;1:73-86.
- Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
- Grubb B.P. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1999;84(8A):3Q-9Q.
- Golovina G.A., Duplyakov D.V. Orthostatic hypotension: The cardiologist's view. *Arterial'naya Gipertoniya.* 2014;20(2):75-85. (In Russ.) [Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. *Артериальная Гипертензия.* 2014;20(2):75-85].
- Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):848-60. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
- Shannon J.R., Diedrich A., Biaggioni I. et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112(5):355-60.
- Sutton R. Clinical classification of syncope. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(4):339-44. doi:10.1016/j.pcad.2012.11.005.
- Thompson W.O., Thompson P.K., Dailey M.E. The effect of posture upon the composition and volume of the blood in man. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1928;14(1):94-8.
- Grubb B.P., Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(5):798-810.
- Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;105:101-73.
- Robertson D. Mechanisms of orthostatic hypotension. *Curr Cardiol.* 1993;8:737-45.
- Atkhanov Sh.E., Robertson D. Orthostatic hypotension and autonomic dysfunction (mechanisms and classification). *Kardiologiya.* 1995;3:41-9. (In Russ.) [Атаханов Ш.Э., Робертсон Д. Ортостатическая гипотензия и вегетативная недостаточность (механизмы и классификации). *Кардиология.* 1995;3:41-9.]
- Mader S.L. Postprandial hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(1):84.
- Robertson D., Wade D., Robertson R.M. Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states. *Am J Cardiol.* 1981;48(6):1048-52.
- Krediet C.T., Go-Schon I.K., Kim Y.S. et al. Management of initial orthostatic hypotension: Lower body muscle tensing attenuates the transient arterial blood pressure decrease upon standing from squatting. *Clin Sci (London).* 2007;113(10):401-7. doi:10.1042/CS20070064.
- Jordan J., Shannon J.R., Black B.K. et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation.* 2000;101(5):504-9.
- Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens.* 1996;9(3):263-8.
- Lagi A., Rossi A., Cornelli A. et al. Postural hypotension in hypertensive patients. *Blood Press.* 2003;12(5-6):340-4.
- Mader S.L. Orthostatic hypotension. *Med Clin North Am.* 1989;73(6):1337-49.
- Gupta V., Lipsitz L.A. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120(10):841-7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023.
- Goldstein D.S., Robertson D., Esler M. et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):753-63.
- Kanjwal K., George A., Figueredo V.M. et al. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(2):75-81. doi:10.2459/01.JCM.0000446386.01100.3.
- Fedorowski A., Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med.* 2013;273(4):322-35. doi:10.1111/joim.12021.
- Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18 Suppl 1:2-7. doi:10.1007/s10286-007-1004-0.
- Goldstein D.S., Sharabi Y., Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009;119(1):139-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1996;144(1-2):218-9.
- Lipsitz L.A. Aging and the autonomic nervous system. In: Robertson D., Low P.A., Polinski R.J., eds. *Primer on the Autonomic Nervous System.* San Diego: Academic Press; 1996. pp. 79-83.
- Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E. et al. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. *Hypertension.* 1992;19(6 Pt 1):508-19.
- Strogatz D.S., Keenan N.L., Barnett E.M., Wagner E.H. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(6):562-6.
- Shin C., Abbott R.D., Lee H. et al. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens.* 2004;18(10):717-23. doi:10.1038/sj.jhh.1001732.
- Fedorowski A., Burri P., Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009;27(5):976-82.
- Räihä I., Luutonen S., Pihä J. et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med.* 1995;155(9):930-5.
- Lagro J., Laurensen N.C., Schalk B.W. et al. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens.* 2012;30(6):1195-202. doi:10.1097/HJH.0b013e328352b9fd.
- Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173-8. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
- Fedorowski A., Engstrom G., Hedblad B., Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1209-15. doi:10.1038/ajh.2010.150.
- Krolewski A.S., Warram J.H., Cupples A. et al. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complications of diabetes. *J Chronic Dis.* 1985;38(4):319-26.
- Sasaki O., Nakahama H., Nakamura S. et al. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):377-81. doi:10.1093/ndt/gfh614.
- Masaki K.H., Schatz J.J., Burchfiel C.M. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998;98(21):2290-5.
- Verwoert G.C., Mattace-Raso F.U., Hofman A. et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1816-20. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x.
- Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J. et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke.* 2000;31(10):2307-13.

42. Weiss A., Beloosesky Y., Kornowski R. et al. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med.* 2006;21(6):602-6. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00450.x.
43. Hossain M., Ooi W.L., Lipsitz L.A. Intra-individual postural blood pressure variability and stroke in elderly nursing home residents. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(5):488-94.
44. Ricci F., Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36:1609-17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093.
45. Fedorowski A., Hedblad B., Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(7):537-46. doi:10.1007/s10654-011-9578-1.
46. Fedorowski A., Wahlstrand B., Hedner T., Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens.* 2014;32(1):75-81. doi:10.1097/HJH.0b013e328365cd59.
47. Rosamond W.D., Folsom A.R., Chambless L.E. et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke.* 1999;30(4):736-43.
48. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2006;114(7):630-6. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.105.598722.
49. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L. et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. *The Cardiovascular Health Study.* *Stroke* 1996;27(9):1479-86.
50. Fedorowski A., Hedblad B., Engström G. et al. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med.* 2010;268(4):383-9. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02261.x.
51. Fedorowski A., Burri P., Struck J. et al. Novel cardiovascular biomarkers in unexplained syncopal attacks: the SYSTEMA cohort. *J Intern Med.* 2013;273(4):359-67. doi:10.1111/joim.12043.
52. Franceschini N., Rose K.M., Astor B.C. et al. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Hypertension.* 2010;56(6):1054-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156380.
53. Fleg J.L., Evans G.W., Margolis K.L. et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension.* 2016;68(4):888-95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474.
54. van Hateren K.J., Kleefstra N., Blanker M.H. et al. Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(603):e696-702. doi:10.3399/bjgp12X656838.
55. Matsubayashi K., Okumiya K., Wada T. et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke.* 1997;28(11):2169-73.
56. Shi J., Yang S.H., Stubley L. et al. Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res.* 2000;853(1):1-4.
57. Punchick B., Freud T., Press Y. The association between orthostatic hypotension and cognitive state among adults 65 years and older who underwent a comprehensive geriatric assessment. *Medicine.* 2016;95(29):e4264. doi:10.1097/MD.00000000000004264.
58. Gangavati A., Hajjar L., Quach L. et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(3):383-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x.
59. Cooke J., Carew S., Quinn C. et al. The prevalence and pathological correlates of orthostatic hypotension and its subtypes when measured using beat-to-beat technology in a sample of older adults living in the community. *Age Ageing.* 2013;42(6):709-14. doi:10.1093/ageing/afn112.
60. Hiitola P., Enlund H., Kettunen R. et al. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among homedwelling elderly aged 75 years or older. *J Human Hypertens.* 2009;23(1):33-9. doi:10.1038/jhh.2008.81.
61. Rose K.M., Couper D., Eigenbrodt M.L. et al. Orthostatic hypotension and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neuroepidemiology.* 2010;34(1):1-7. doi:10.1159/000255459.
62. Viramo P., Luukinen H., Koski K. et al. Orthostatic hypotension and cognitive decline in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(5):600-4.
63. Yap P.L., Niti M., Yap K.B. et al. Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(3):239-46. doi:10.1159/000160955.
64. Aung A.K., Corcoran S.J., Nagalingam V. et al. Prevalence, associations, and risk factors for orthostatic hypotension in medical, surgical, and trauma inpatients: an observational cohort study. *Ochsner J.* 2012;12(1):35-41.
65. Boddart J., Tamim H., Verny M., Belmin J. Arterial stiffness is associated with orthostatic hypotension in elderly subjects with history of falls. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(4):568-72. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52163.x.
66. Shen S., He T., Chu J. et al. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging.* 2015;10:897-906. doi:10.2147/CIA.S81283.
67. Gaxatte C., Faraj E., Lathuillier O. et al. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers. *J Hum Hypertens.* 2017;31(4):299-304. doi:10.1038/jhh.2013.82.
68. Schoon Y., Lagro J., Verhoeven Y. et al. Hypotensive syndromes are not associated with cognitive impairment in geriatric patients. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement.* 2013;28(1):47-53. doi:10.1177/1533317512466692.
69. Allan L.M., Ballard C.G., Allen J. et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):671-7. doi:10.1136/jnnp.2006.102343.
70. Elmstahl S., Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993-2002. doi:10.2147/CIA.S72316.
71. Peralta C., Stampfer-Kountchev M., Karner E. et al. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(5):585-8. doi:10.1007/s00702-006-0615-2.
72. Sonnesyn H., Nilsen D.W., Rongve A. et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):307-13. doi:10.1159/000247586.
73. Mehrabian S., Duron E., Labouree F. et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):45-8. doi:10.1016/j.jns.2010.08.056.
74. Bengtsson-Lindberg M., Larsson V., Minthon L. et al. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2015;25(2):87-94. doi:10.1007/s10286-014-0244-z.
75. Frewen J., Finucane C., Sawa G.M. et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):878-85. doi:10.1093/gerona/glt171.
76. Wolters F.J., Mattace-Raso F.U., Koudstaal P.J. et al. Orthostatic hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002143. doi:10.1371/journal.pmed.1002143.
77. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I. et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8):1567-82. doi:10.1007/s00415-016-8375-x.
78. Low P.A. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care.* 2015;21(13 Suppl):s248-57.
79. Biaggioni I. Treatment: special conditions: orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(1):67-9. doi:10.1016/j.jash.2014.12.005.
80. White N.J. Heart-rate changes on standing in elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Sci (London).* 1980;58(5):411-3.
81. Ryazanceva E.E., Melekhov A.V., Gendlin G.E. Artery hypertension and orthostatic hypotension: clinic dilemma. *Atmosfera. Antihypertenzivnaya Terapiya.* 2014;2:20-7. (In Russ.) [Рязанцева Е.Е., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. Артериальная гипертония и ортостатическая гипотензия: клиническая дилемма. *Атмосфера. Антигипертензивная Терапия.* 2014;2:20-7].

About the Authors:

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

Marina S. Cherniaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation

Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Olga V. Golovina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И.

Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет

Черняева Марина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней и профилактической медицины,

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового

образа жизни с курсом последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Головина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАПО

Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики

Юрий Никитич Беленков¹, Елена Витальевна Привалова¹, Вера Юрьевна Каплунова^{1*},
Вита Юрьевна Зекцер¹, Наталья Николаевна Виноградова²,
Ирина Сергеевна Ильгисонис¹, Гаянэ Андрониковна Шакарьянц¹,
Мария Владимировна Кожевникова¹, Алексей Сергеевич Лишута¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева
Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15

Одним из самых серьезных и распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является избыточная масса тела – ожирение, которое приводит к многочисленным метаболическим и гемодинамическим расстройствам. По данным ВОЗ около 30% жителей планеты имеют избыточную массу тела, и численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем у людей с нормальной массой тела. Фремингемское исследование показало, что ожирение служит достоверным, независимым прогностическим фактором риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, значительно увеличивает риск развития сахарного диабета. Особую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения этих нарушений в самостоятельный симптомокомплекс – метаболический синдром. История изучения метаболического синдрома начинается с 1947 г., когда J. Vague описал взаимосвязь абдоминального ожирения и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У нас в стране Г.Ф. Ланг в свое время отмечал частое сочетание артериальной гипертензии с ожирением и нарушениями липидного и углеводного обмена. Итак, наличие метаболического синдрома существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и более тяжелое их течение. За последние несколько десятилетий формулировка критериев метаболического синдрома осталась практически неизменной. Подробно исследованы факторы инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции как этапов патогенеза метаболического синдрома. В данной статье рассмотрены детально механизмы инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, а также обсуждены маркеры воспаления и значимость метода высокочувствительного измерения С-реактивного белка.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, С-реактивный белок.

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):757-764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764

Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria

Yuriy N. Belenkov¹, Elena V. Privalova¹, Vera Y. Kaplunova^{1*}, Vita Y. Zektser¹, Natalya N. Vinogradova², Irina S. Ilgisonis¹, Gayane A. Shakaryants¹, Maria V. Kozhevnikova¹, Alexey S. Lishuta¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev. Lenskaya ul. 15, Moscow, 129327 Russia

Obesity is one of the leading and the most serious risk factors of cardiovascular diseases. Overweight provokes many metabolic and hemodynamic disorders. About 30% of inhabitants of the planet have overweight and prevalence of obesity increases by 10% every 10 years according to the WHO data. The probability of arterial hypertension in obese patients is 50% higher than in people with normal body mass. Framingham study showed that obesity is an independent, significant risk factor of ischemic heart disease, myocardial infarction, cerebral stroke and diabetes mellitus. The most dangerous is the central obesity with the preferential fat deposition in the abdomen. Combination of visceral obesity, violation of carbohydrate and lipid metabolism, arterial hypertension, and close pathogenic relationship between these factors underlie the isolated symptom complex known as metabolic syndrome. J. Vague was the first to describe relationship between abdominal obesity with cardiovascular disease and mortality in 1947. In our country G.F. Lang noticed common combination of arterial hypertension with obesity, lipid and carbohydrate metabolism disorders. Thus, metabolic syndrome significantly increases risk and severity of cardiovascular disease. Within last decades criteria of metabolic syndrome stays constant. The factors of insulin resistance and endothelial dysfunction as stages of the pathogenesis of the metabolic syndrome have been studied in detail. The mechanisms of insulin resistance and endothelial dysfunction are discussed in detail in this article as well as inflammatory markers and the significance of highly sensitive C-reactive protein.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, cardiovascular diseases, C-reactive protein.

For citation: Belenkov Y.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Y., Zektser V.Y., Vinogradova N.N., Ilgisonis I.S., Shakaryants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):757-764. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764

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

Received / Поступила: 17.07.2018

Accepted / Принята в печать: 26.07.2018

Введение

Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся мощными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия. Другими словами, МС можно трактовать как синдром «изобилия». Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию по распространенности МС: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета (СД), и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [1].

Метаболический синдром

Изучение проблемы метаболического синдрома началось еще в начале XX века. Так, в 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на тесную связь артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой [2,3]. В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель отметили частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ [2,4]. Наиболее обширные исследования начаты с 1960-х годов. E. Samus выделил метаболический три-синдром (СД, гипертриглицеридемия, подагра) [2]. В 1980 г. M. Henefeld, W. Leonhardt ввели термин «метаболический синдром» [5], а в 1988 г. G.M. Reaven предложил термин «метаболический синдром X», критерием которого являлось сочетание ИР, гиперинсулинемия, нарушения толерантности к глюкозе, дислиппротеинемии, гипертриглицеридемии и АГ [6]. Далее в 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, АГ и гипертриглицеридемии как смертельный квартет [7]. S.M. Haffner в 1992 г. предложил термин «синдром инсулинорезистентности» [8]. В 1998 г. был выделен синдром Z, включающий в себя «смертельный квартет» и синдром апноэ во сне [2, 7]. В 1995 г. выделен менопаузальный МС, который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающихся в менопаузальном периоде [2, 9]. Развитию менопаузального МС способствует ранняя менопауза в возрасте 40-44 лет, при этом крайне важным критерием менопаузального МС является значительная прибавка массы тела (5-10 кг) за короткий период (6-12 мес) с наступлением менопаузы [2].

В 1999 г. название синдрома подвергается неоднократному пересмотру для более точной формулировки и классификации синдрома. В результате наиболее популярными стали два названия, одно из которых, определенное ВОЗ – метаболический синдром, наиболее часто используется в мировой практике [10, 11].

Также одно из наиболее популярных названий МС – синдром инсулинорезистентности. Это название было предложено Американской национальной образовательной программой по холестерину (АТР III) [12].

Достаточно долгое время считалось, что МС развивается в зрелом и пожилом возрасте, причем наиболее часто – у пациентов мужского пола, а молодые люди практически не подвержены МС. Также предполагалось, что в нормальных условиях организм здорового молодого человека не имеет тенденций к накоплению жира и способен на нейрогуморальном уровне регулировать собственный обмен веществ, и МС – скорее, исключение для молодых людей и детей [13]. Однако в последующем было показано, что образ жизни современного общества таков, что МС стремительно молодеет, а также «захватывает» и слабый пол [10]. Итак, МС чаще развивается у мужчин, а у женщин распространенность его возрастает в период менопаузы. Высокая вариабельность распространенности МС по данным различных исследований связана, в первую очередь, с недостаточно четкой и согласованной определенностью диагностических критериев. Согласно анализу массивной базы данных, проведенному в США в 2001 г. в соответствии с рекомендациями Образовательной программы США по холестерину, распространенность метаболического синдрома среди взрослого населения составила 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин) [2, 14]. Согласно российским данным от 2004 г. частота встречаемости МС у мужчин 40-55 лет составляет 44,4%, у женщин той же возрастной группы – 20,8% [1].

Общепринятые критерии метаболического синдрома в настоящее время согласно российским рекомендациям включают:

- абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) в сочетании как минимум с двумя из следующих четырех факторов:

- ✓ повышение триглицеридов > 1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин;

- ✓ повышение артериального давления (АД) – систолическое АД > 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 85 мм рт.ст.;

- ✓ повышение глюкозы венозной крови > 5,6 ммоль/л натощак;

- ✓ выявленный ранее сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе.

Российскими экспертами для диагностики МС рекомендовано учитывать содержание ЛПВП, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в то время как в большинстве зарубежных рекомендаций содержание ЛПНП не учитывается. Что касается

общего холестерина, его уровень при метаболическом синдроме может меняться незначительно и не служит критерием диагностики. Среди состояний, ассоциированных с МС, можно выделить микроальбуминурию, гиперкоагуляционный синдром, гиперурикемию/подагру, апноэ во сне (синдром обструктивного апноэ сна), гипертрофию левого желудочка с нарушением диастолической функции, жировую дистрофию печени, остеопороз, синдром поликистозных яичников, преждевременный атеросклероз различной локализации с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Последняя является основной причиной смерти рассматриваемой категории больных.

Анализ распространенности МС с учетом возрастного и полового критерия среди населения разных стран выявил, что более высокий социально-экономический уровень развития страны связан с более ранним началом МС [10]. Так, распространенность МС у детей и подростков за последние два десятилетия выросла в 1,5 раза (с 4,1% до 6,5%) [10]. Следует отметить, что это усредненные значения, если же обратить внимание на данные экономически развитых стран, то можно отметить, что лишний вес наблюдается как минимум у 10-15% детей и подростков [15].

Маркеры метаболического синдрома

По данным многоцентрового эпидемиологического исследования [2,16,17], проведенного в 22 странах Европы, среди пациентов, страдающих ИБС, распространенность патологических состояний/маркеров МС составила: ожирение – 33%, центральное ожирение – 53%, АГ – 56%, высокий уровень общего холестерина – 51%, СД – 25%. Итак, как указывалось ранее, МС является комплексом четырех факторов риска сердечно-сосудистых катастроф (абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, СД/инсулинорезистентность). При этом значимость данных маркеров МС и отношение к ним на протяжении более 40 лет остается неизменным, но при этом расширяется спектр ассоциированных с ним состояний.

Одним из основных критериев является избыточная масса тела, что, в связи с широким распространением ожирения среди населения по признанию ВОЗ, в настоящее время рассматривают как неинфекционную эпидемию, приводящую к высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным ВОЗ ~30% жителей планеты страдают избыточным весом, из них 16,8% – женщины и 14,9% – мужчины [17,18]. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% [1,2,18,19]. У лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [19, 20]. Согласно Фремингемскому исследованию, на каждые лишние 4,5 кг веса систолическое АД по-

вышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин [19,21]. В ряде работ была выявлена прямая пропорциональная зависимость между повышением массы тела и общей смертностью. Ожирение 1 степени увеличивает риск развития СД 2 типа в 3 раза, 2 степени – в 5 раз и 3 степени – в 10 раз [22]. Особую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области.

Немаловажное значение в формировании симптомокомплекса МС придается синдрому апноэ во сне, наличие которого существенно расширяет спектр клинических проявлений и повышает риски осложнений.

МС имеет широкий спектр патогенетических факторов. Переходя к маркерам, определяющим течение МС и развитие осложнений, хотелось бы выделить инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, эндотелиальную дисфункцию и системное субклиническое воспаление.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

В соответствии с современными данными, объединяющей основой всех проявлений метаболического синдрома является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки. С другой стороны, она является патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это было доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований [23]. Инсулинорезистентность – это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности, показало ее полигенный характер. В развитии нарушений чувствительности тканей к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β 3-адренорецепторов, фактора некроза опухолей- α , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 – ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани) [24].

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболиче-

ских расстройств играют жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы [25].

Из внешних факторов, неблагоприятно влияющих на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия и избыточное потребление жира. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках. По оценкам G. Reaven у лиц с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить высокие концентрации инсулина натощак, что значимо ассоциировалось с высоким уровнем инсулинорезистентности [26].

Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, т.е. к развитию инсулино-резистентности [27]. Гипертриглицеридемия в сочетании с повышением концентрации ЛПНП как натощак, так и постпрандиальной, часто наблюдаемой у пациентов с абдоминальным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Как следствие, в этой группе больных повышается риск развития инсулинорезистентности [28].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную, а также белую и бурую жировую ткани. Белая жировая ткань находится в подкожной жировой клетчатке, сальнике, забрюшинном пространстве. В адипоцитах белого цвета синтезируются нейтральные жиры. Бурая жировая ткань расположена вдоль аорты, крупных сосудов, внутренних органов, и составляет основу абдоминального ожирения. Адипоциты бурого цвета малого размера, содержат много цитохрома, им присуща нейроэндокринная функция. У взрослых бурая жировая ткань в основном состоит из так называемых ярких/бежевых адипоцитов, которые ответственны за термогенез. Понимание биологических процессов, происходящих в бурой жировой ткани, может помочь в разработке правильной стратегии по борьбе с ожирением [29].

Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии. Висцеральной жировой ткани, имеющей площадь 130 см² как у мужчин, так и женщин в возрасте до 40 лет, соответствует окружность талии в 100 см, в возрасте 40-60 лет – 90 см. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более

широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов (особенно β 3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую α 2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение.

Висцерально-абдоминальному ожирению сопутствуют:

- повышение кортизола
- повышение тестостерона и андростендиона у женщин
- снижение прогестерона
- снижение тестостерона у мужчин
- снижение соматотропного гормона
- повышение инсулина
- повышение норадреналина

Гормональные нарушения способствуют, в первую очередь, отложению жира в висцеральной области, а также непосредственно или опосредованно – развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений [25].

Висцеральная жировая ткань играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности. Интенсивный липолиз приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно – в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. Также СЖК накапливаются в скелетной мускулатуре и приводят к развитию инсулинорезистентности и дисфункции клеток мускулатуры [30]. При СД 2 типа и МС эти изменения ведут к особенностям липидного профиля с увеличенным уровнем триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, увеличением ремнантов липопротеинов, синтеза аполипопротеина В и малых плотных частиц ЛПНП [31].

Этот подтип ЛПНП играет важную роль в атерогенезе, будучи более подверженным окислению. У больных СД может быть утеряна протективная функция ЛПВП в связи с нарушением структуры входящих в них белков на фоне прооксидантного и провоспалительного фенотипа. У больных СД 2 типа атерогенная дислипидемия – независимый предиктор сердечно-сосудистого риска, более сильный, чем изолированно триглицеридемия или снижение холестерина ЛПВП [32].

В свою очередь, гиперинсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза-жирные кислоты, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [32].

Жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе, и инсулинорезистентности.

Наиболее изученными на сегодняшний день являются фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и лептин. Многие исследователи рассматривают повышение продукции ФНО- α , как медиатора инсулинорезистентности при ожирении [33]. Экспрессия ФНО- α более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. ФНО- α снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой ткани [26]. ФНО- α может повышать продукцию протеин-Тир-фосфатазы 1В в мышечной ткани и в клетках бурой жировой ткани, что также приводит к снижению чувствительности этих тканей к инсулину и уменьшению захвата глюкозы [34]. ФНО- α *in vivo* может действовать в синергизме с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами – интерлейкинами-1 и 6, а также стимулировать секрецию лептина.

Лептин секретируется преимущественно адипоцитами и осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. В печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фосфоэнолпируват карбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость

глюконеогенеза. Помимо этого, лептин активирует термогенез, улучшает окисление жирных кислот и активирует снижение массы тела за счет сжигания жира [34]. Обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани [35]. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие). Также жировая ткань является основным источником другого важного адипокина – адипонектина. Экспрессия адипонектина снижается на фоне ожирения, при этом адипонектин, связываясь с рецепторами АдипоР1 и АдипоР2 через активацию аденозинмонофосфат-зависимой, рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (*peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR*) α -типа и других сигнальных путей, является важным фактором повышения чувствительности к инсулину. Снижение массы тела приводит к значительному повышению уровня адипонектина в плазме, а снижение секреции адипонектина приводит к развитию инсулинорезистентности, дислипидемии и атеросклероза [36].

Резистентность к инсулину играет важную роль в патофизиологии СД 2 типа и других форм нарушения углеводного обмена.

Варианты нарушения углеводного обмена (табл. 1) зависят от степени повышения гликемии и ВОЗ 1999-2013 гг. [37].

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция при МС имеет крайне важное значение, формируя спектр сердечно-сосудистых проявлений/осложнений, определяя прогноз для каждого пациента.

Разнообразие функции эндотелия представлено барьерной ролью эндотелия сосудов – поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов – тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомическим строением сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); гемостазом (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местным воспалением (выработка про- и противовоспалительных факторов). Итак, функция эндотелия определяется выработкой/синтезом вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных фак-

Table 1. Glycemia levels for glucose metabolism disorders (adapted from 37)

Таблица 1. Уровни гликемии при нарушениях углеводного обмена (адаптировано из 37)

Время определения	Норма	Нарушенная гликемия натощак	Нарушенная толерантность к глюкозе	Сахарный диабет
Натощак, ммоль/л	<5,6 (<6,1)	≥5,6 и <6,1 (≥6,1 и <7,0)	<6,1 (<7,0)	≥6,1 (≥7,0)
Через 2 ч после ПГТТ, ммоль/л	<7,8 (<7,8)	<7,8 (<7,8)	≥7,8 и <11,1 (≥7,8 и <11,1)	≥11,1 (≥11,1)
Данные представлены для цельной капиллярной крови (венозной плазмы)				
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест				

торов: оксида азота (NO), простаглицлина, тканевого активатора плазминогена, натрийуретического пептида С-типа, эндотелиального гиперполяризирующего фактора, а также вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов: эндотелина, супероксид-аниона, тромбосана А₂, ингибитора тканевого активатора плазминогена. Дисфункция эндотелия – это дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов.

Анализируя механизмы эндотелиальной дисфункции (рис. 1), следует отметить, что большинство факторов, ее определяющих, являются маркерами МС и коррелируют со степенью выраженности метаболических нарушений. Об этом свидетельствуют клинико-инструментальные данные пациентов, имеющих метаболические нарушения, и результаты лабораторных тестов.

Как отмечают исследователи последних лет, ранее акцентировавших внимание исключительно на ИР как основном патогенетическом факторе МС, сейчас много внимания уделяется одному из факторов формирования МС – системного субклинического воспаления [38-41].

Интересен для исследования тот факт, что медиаторы воспаления, такие как ФНО-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6, а также маркеры воспалительного процесса – С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген – показывают статистически значимую степень корре-

ляции с диагностированной степенью ожирения, а также наличием и выраженностью показателей маркеров ИР. Часть этих маркеров также является с диагностической точки зрения прогностически значимыми для формирования прогноза развития ССЗ, сопутствующих МС.

При формировании воспалительной реакции организма на системном или локальном уровне в организме всегда происходит взаимодействие эндотелия сосудов и форменных элементов крови – тромбоцитов и лейкоцитов, а также коагуляционной системы плазмы крови и системы комплемента [42-44]. Нарушения, которые возникают на уровне взаимодействия этих компонентов воспалительной реакции, и обуславливают во многом симптоматику МС. Компоненты МС в совокупности могут провоцировать тромбообразование, что как раз и дает вероятность повышения риска сосудистых кризов и катастроф. Изменение реологических свойств крови, показателей гемодинамики и гемостаза при МС в совокупности приводит к нарушению функционирования не только систем метаболизма, но и к нарушению нормального функционирования эндотелия, что является ключевым фактором развития ССЗ.

По результатам проспективных популяционных исследований, включавших здоровых мужчин и женщин, было выявлено повышение базального уровня СРБ, являющегося фактором риска развития сосуди-

стых осложнений: острого инфаркта миокарда и инсульта

[45-49]. По данным J. Danesh и соавт. (2000), мета-анализ результатов выявил 2557 сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет проспективного наблюдения. При этом содержание базального уровня СРБ > 2,4 мг/л в пределах верхнего терциля сопровождалось двукратным повышением риска развития сосудистых осложнений по сравнению с лицами с нормальным уровнем СРБ.

С-реактивный белок принадлежит к эволюционно древнему семейству белков, названному пентраксинами. СРБ состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. В результате многочисленных широкомасштабных исследований [41] установлено, что измерение базовых уровней СРБ имеет прогностическое значение, которое

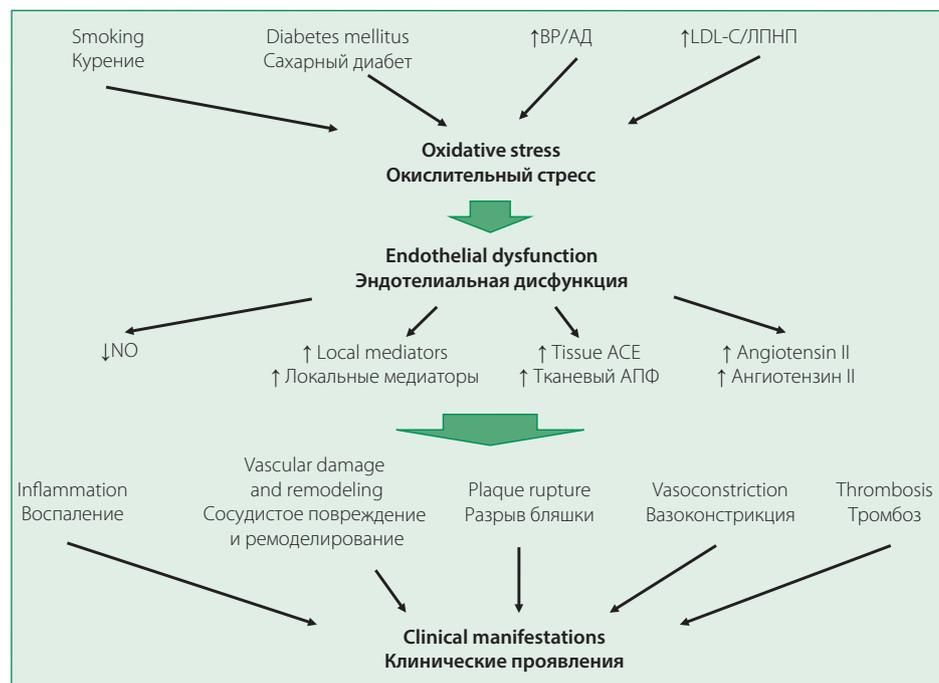


Figure 1. Pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction

BP – blood pressure, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol,

ACE – angiotensin-converting enzyme

Рисунок 1. Патогенетические механизмы эндотелиальной дисфункции

AD – артериальное давление, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

позволяет оценить степень риска развития: острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, но имеющих МС. При базовых концентрациях СРБ < 1,0 мг/л риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) минимальный, при 1,1-1,9 мг/л – низкий, при 2,0-2,9 мг/л – умеренный, при > 3 мг/л – высокий. Следует отметить значимость высокочувствительного (вч) метода измерения концентрации вчСРБ при МС. В целом, уровни вчСРБ от 3 до 10 мг/л – признак вялотекущего воспалительного процесса, связанного с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что для корректной оценки сердечно-сосудистых рисков необходимо сочетание высокочувствительного измерения вчСРБ с традиционными измерениями липидного профиля и общепринятыми рисками ССЗ. Выявленные взаимодействия позволяют оценивать СРБ как один из важных факторов развития и прогрессирования ИБС у женщин, тесно связанного с компонентами метаболического синдрома. СРБ считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеющим положительную корреляцию с массой тела и количеством жировой ткани [38].

Заключение

Анализ динамики подхода к основным критериям МС не выявил принципиальных изменений за последние несколько десятилетий, однако при этом более детально изучены патогенетические механизмы маркеров метаболических нарушений и спектра сопутствующих состояний. Основополагающими маркерами являются ожирение, нарушения углеводного обмена,

артериальная гипертензия и ассоциированные с метаболическими нарушениями состояния. Следует отметить, что в настоящее время спектр ассоциированных состояний расширился, что позволяет клиницисту более грамотно спрогнозировать развитие тяжелых осложнений/проявлений МС и подобрать адекватную терапию. Результаты изучения патогенетических механизмов развития МС и его проявлений подтверждают ведущее значение ИР и гиперинсулинемии, однако на протяжении последних 15 лет выявлена роль эндотелиальной дисфункции и воспалительных изменений сосудистой стенки, что приводит к тяжелым «ишемическим» осложнениям различной локализации. Полученные данные позволяют использовать для прогнозирования течения МС и развития его осложнений маркеры эндотелиальной дисфункции и системы воспаления, включая молекулярно-генетические и иммунологические. Одним из наиболее доступных маркеров воспаления является СРБ, но при этом наиболее достоверным является метод измерения вчСРБ, что подтверждается целым рядом исследований, при этом определены уровни/значения параметра, характерные для основного спектра сосудистых осложнений. Выявленные корреляции могут быть использованы в практике врача терапевта, кардиолога и эндокринолога как прогностические критерии развития тяжелых осложнений.

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

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

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. 2nd revision (2009). [cited by Oct 10, 2018]. Available from: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. (In Russ.) [Диагностика и лечение метаболического синдрома, Российские рекомендации. 2-й пересмотр (2009). [Цитировано 10.10.2018]. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. 2009].
2. Rothberg G.E., ed. Metabolic syndrome. Moscow: MED-M54 press-inform; 2007. (In Russ.) [Потбепр Г.Е., ред. Метаболический синдром. М.: МЕД-М54 пресс-информ; 2007].
3. Lang G.F. Hypertonic disease. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.) [Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз; 1950].
4. Myasnikov A.L. Hypertonic disease. Moscow: Medgiz; 1954. (In Russ.) [Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1954].
5. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. Deusch Ges Wes. 1980;36:545-51.
6. Reaven G.M. Lecture role of insulin resistense in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
7. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper - body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med. 1989;149:1514-20.
8. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Synrome X). Diabetes. 1992;41:715-22.
9. Smetnik V.P. Menopausal metabolic syndrome. Lechashchiy Vrach. 2006;10:25-8. (In Russ.) [Сметник В.П. Менопаузальный метаболический синдром. Лечащий Врач. 2006;10:25-8].
10. Dedov I.I. Risk factors for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of hypersympathicotonia and the possibility of its correction. In: Dedov I.I., Aleksandrov A.A., eds. The quality of life. Moscow: MIA; 2003. pp. 16-22. (In Russ.) [Дедов И.И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. В: Дедов И.И., Александров А.А., ред. Качество жизни. М.:МИА; 2003. С. 16-22].
11. Demidova T.Y., Ametov A.S., Titova O.I. Current possibilities for the correction of insulin resistance in patients with metabolic syndrome. Ter Arkh. 2006;10:36-40. (In Russ.) [Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом. Терапевтический Архив. 2006;10:36-40].
12. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. Lancet. 2001;357:905-10.
13. Mahbuba S., Mohsin F., Rahat F. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. Diabetes Metab Syndr. 2018 May;12(3):369-374. doi:10.1016/j.dsx.2017.12.026.
14. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
15. Douketis J.D., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. SeminVasc Med. 2005;5(1):25-33. doi:10.1055/s-2005-871739.
16. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. for the DECODE Study Group. Prevalence of se metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in non diabetic European men and women. Arch Intern Med. 2004;164:1066-76.
17. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. Obesity and cardiovascular diseases. Ter Arkh. 2001;1:66-9. (In Russ.) [Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический Архив. 2001;1:66-9].
18. Ginzburg M.M. Obesity and metabolic syndrome. Impact on health, prevention and treatment. Samara: Parus; 2000. (In Russ.) [Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. Самара: Парус; 2000].
19. Shevchenko O.P., Praskurnichyuy EA, Shevchenko AO. Arterial hypertension and obesity. Moscow: Refarm; 2006. (In Russ.) [Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертензия и ожирение. М.: Рефарм; 2006].

20. Zodianchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Y., et al. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathogenesis, principles of therapy. *Consilium Medicum*. 2004;6(9):12-6. (In Russ.) [Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium Medicum*. 2004;6(9):12-6].
21. Kulikov V.A. Framingham Heart Study: 65 years of studying the causes of atherosclerosis. *Vestnik VGMU*. 2012;11(2):16-24. (In Russ.) [Куликов В.А. Фермингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. *Вестник ВГМУ*. 2012;11(2):16-24].
22. Shaw J.E., Chisholm D.I. Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med J Aust*. 2003;179:379-83.
23. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2001;2:56-8. (In Russ.) [Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский Медицинский Журнал*. 2001;2:56-8].
24. Bachovchin WW, Habener JF. GLP-1(32-36) amide Pentapeptide Increases Basal Energy Expenditure and Inhibits Weight Gain in Obese Mice. *Diabetes*. 2015;64(7):2409-19. doi:10.2337/db14-1708.
25. Butrova C.A. Insulin resistance syndrome in abdominal obesity. *Lechashchiy Vrach*. 1999;7:23-6. (In Russ.) [Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. *Лечащий Врач*. 1999;7:23-6].
26. Kim M.K., Reaven G.M., Chen Y.L., et al. Hyperinsulinemia in individuals with obesity: Role of insulin clearance. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(12):2430-4. doi:10.1002/oby.21256.
27. McLaughlin T., Abbasi F., Cheal K., et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):802-9. doi:10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.
28. Sung K.C., Reaven G. Fasting plasma triglyceride concentration: A possible approach to identify increased risk of statin-induced type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(5):373-6. doi:10.1177/1479164115584275.
29. Giralt M., Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions. *Endocrinology*. 2013; 154(9):2992-3000. doi:10.1210/en.2013-1403.
30. Tumova J., Andel M., Trnka J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol Res*. 2016;65(2):193-207.
31. Sobenin I.A., Salonen J.T., Zhelankin A.V., et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value. *Biomed Res Int*. 2014;2014:205697. doi:10.1155/2014/205697.
32. Marcelino H., Veyrat-Durebex C., Summermatter S., et al. A role for adipose tissue de novo lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a randle cycle favoring fat storage. *Diabetes*. 2013;62(2):362-72. doi:10.2337/db12-0255.
33. Skolnik E.Y., Marcusohn J. Inhibition of insulin receptor signaling by TNF: potential role in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996;7(2):161-73.
34. Lorenzo M., Fernández-Veledo S., Vila-Bedmar R., et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- α in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci*. 2008;96(14 Suppl):E94-104. doi:10.2527/jas.2007-0462.
35. Langlais P., Finlayson Z. Yi, J., et al. Global IRS-1 phosphorylation analysis in insulin resistance. *Diabetologia*. 2011 Nov; 54(11): 2878-89. doi:10.1007/s00125-011-2271-9.
36. Yadav A., Kataria M.A., Saini V., Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013 Feb 18;417:80-4. doi:10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec. 22.
37. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. *Clinical guidelines*. 8th ed. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(15):1-112. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Клинические рекомендации*. 8-й выпуск. *Сахарный Диабет*. 2017;20(15):1-112]. doi:10.14341/DM2017158.
38. Seyidova G.B. C-reactive protein and its connection with the metabolic syndrome associated with ischemic disease and the metabolic syndrome of pre-and postmenopausal people. *Bulletin of Arrhythmology*. 2005;14:47-50. (In Russ.) [Сейдова Г.Б. С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью и метаболическим синдромом находящихся в пре- и постменопаузе. *Вестник Аритмологии*. 2005;14:47-50].
39. Bataille R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum*. 1992;35:282-3.
40. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in the atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2094-209.
41. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-7.
42. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26:861-7. doi:10.2337/diacare.26.3.861.
43. Melnichenko G.A., Pyshkina E.A. Obesity and insulin resistance are risk factors and an integral part of the metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 2001;12:5-8. (In Russ.) [Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность факторы риска и составная часть метаболического синдрома. *Терапевтический Архив*. 2001;12:5-8].
44. Shakhnovich, R.M., Basinkovich, A.B. Markers of inflammation and ACS. *Kardiologiya SNG*. 2005;3:58-65. (In Russ.) [Шахнович, Р.М., Басинкевич А.Б. Маркеры воспаления и ОКС. *Кардиология СНГ*. 2005;3:58-65].
45. Koenig W., Sund M., Fmlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Ausburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
46. Harris T.B., Ferrucci L., Traxy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-12.
47. Ford E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1052-1056.
48. Mendall M.A., Strachman D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardio vascular risk factors in man. *Eur Heart J*. 2000;21:1584-90.
49. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43. doi:10.1056/NEJM200003233421202.

About the Author:

Yuriy N. Belenkov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Elena V. Privalova – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Vera Y. Kaplunova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Vita Y. Zektser – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Natalya N. Vinogradova – MD, Therapist, City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev
Irina S. Ilgisonis – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Gayane A. Shakaryants – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Maria V. Kozhevnikova – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University
Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy № 1, Medical Faculty, Sechenov University

Сведения об авторах:

Беленков Юрий Никитич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Привалова Елена Витальевна – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Каплунова Вера Юрьевна – д.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Зекцер Вита Юрьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Виноградова Наталья Николаевна – врач-терапевт, оперативный отдел, ГКБ им. А.К. Ермишанцева
Ильгисонис Ирина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Шакарьянц Гаянэ Андрониковна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Кожевникова Мария Владимировна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии № 1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция?

Сергей Степанович Якушин*

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

В обзорной статье обсуждается появившийся в последнее пятилетие в литературе новый термин «MINOCA» (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries), который характеризует гетерогенный по этиологии и патогенезу синдром, отражающий развитие инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (КА) как при кардиологических, так и при некардиологических заболеваниях. В обзоре подробно обсуждаются вопросы возникновения, дефиниции, патоморфологических основ MINOCA, рассматривается роль коронарных (необструктивный атеросклероз, микроваскулярная дисфункция, коронарораспазм, «миокардиальный мостик», диссекция КА) и некоронарогенных причин, вызванных кардиальными (кардиомиопатии, миокардиты) и некардиальными (тромбоэмболия легочных артерий, тромбофилии) заболеваниями.

При анализе источников литературы большое внимание в обзоре отводится обсуждению вопросов диагностики и дифференциальной диагностики, прогноза и лечения при данном состоянии, приводятся рекомендуемые методы обследования в зависимости от предполагаемой причины возникновения MINOCA. Сложности диагностики этого состояния и важность индивидуально подхода демонстрируется двумя сложными клиническими случаями. В разделе лечения обращается внимание на отсутствие в настоящее время клинических рекомендаций по ведению больных с MINOCA и достаточно большие различия в использовании различных классов кардиотропных препаратов по данным разных авторов.

Автором высказывается мнение, что синдром MINOCA имеет определенное практическое значение и рассматривается как предварительный диагноз на пути установления окончательной нозологической формы. Также подчеркивается, что терминология и характеристика синдрома MINOCA является дискуссионной и по настоящее время, что подтверждается новой, несколько измененной дефиницией данного состояния в 4-м универсальном определении инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (2018), приводимой в статье.

Ключевые слова: MINOCA, инфаркт миокарда, необструктивное поражение коронарных сосудов, дифференциальная диагностика, лечение.

Для цитирования: Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):765-773. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773

Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept?

Sergey S. Yakushin*

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

The new term «MINOCA» (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) emerged in the literature about 5 years ago and characterizes the syndrome with heterogeneous etiology and pathogenesis, which reflects the development of myocardial infarction with non-obstructive lesions of the coronary arteries, occurring in both cardiological and noncardiac diseases.

The article gives detail focus on origin, definition, pathological bases of MINOCA. It also examines the role of coronary (non-obstructive atherosclerosis, microvascular dysfunction, coronary spasm, "myocardial bridge", coronary arteries dissection) and non-coronary reasons, caused by cardiac (cardiomyopathy, myocarditis) and non-cardiac (pulmonary embolism, thrombophilia) diseases.

In analyses of publications much attention is given to the discussion of diagnosis and differential diagnosis, prognosis and treatment of MINOCA. Recommended methods of examination are given depending on the alleged cause of the occurrence of MINOCA. Two clinical cases demonstrated difficulty in diagnosis of this condition and the importance of an individual approach. Attention is also given to the absence of currently clinical guidelines for the management of patients with MINOCA and to the significant differences in the use of different classes of cardiotropic drugs according to different author's mind.

Author gives the opinion that MINOCA has a certain practical significance as a preliminary "diagnosis" before final establishing the disease. In conclusion, it is emphasized that the MINOCA syndrome terminology and characteristic is controversial now. This mind confirmed by a new definition of this condition in the Forth Universal Definition of Myocardial Infarction (European Society of Cardiology, 2018).

Keywords: MINOCA, myocardial infarction, non-obstructive coronary disease, differential diagnosis, treatment.

For citation: Yakushin S.S. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):765-773. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773

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

Received / Поступила: 03.09.2018

Accepted / Принята в печать: 05.10.2018

Определение MINOCA

К настоящему времени хорошо известно и доказано, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) более чем в 90% связано с повреждением атеросклеротической бляшки при обструктивном поражении коронарных артерий (КА) [1]. Причем, под обструктивным поражением понимается стенозирование эпикардиальных КА со степенью сужения 50% и более.

В очередных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2017) впервые появляется официальная аббревиатура MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries), обозначающая ИМ с неокклюзирующим поражением КА, то есть, ИМ без стенозов КА $\geq 50\%$ [2]. Правда, сокращение MINOCA в англоязычной научной литературе появилось несколько ранее, и одним из первых начал использовать данный термин австралийский профессор J.F. Beltrame в 2013 г. [3], а еще годом ранее S. Agewall с соавт. назвали это состояние MINCA (myocardial infarction with normal coronary arteries) [4].

Однако определение ИМ без обструктивного (неокклюзирующего, практически эти термины можно признать синонимами) поражения КА стало встречаться почти сразу после внедрения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), когда при ангиографии начали обнаруживать так называемые «чистые» КА. Одно из первых описаний ИМ с нормальными КА принадлежит V. Legrand с соавт., и было сделано в 1982 г. [5]. В последующем количество научных описаний и публикаций по данной теме стало достаточно большим. Изучению подлежали как эпидемиологические, патогенетические и патофизиологические механизмы его развития, клинические особенности течения данного варианта ИМ, так и краткосрочный и долго-

временный прогноз, особенности лечения и другие аспекты.

Но и в настоящее время многие из этих вопросов остаются до конца неизученными и дискуссионными, особенно, по разделу лечения MINOCA, а клинические рекомендации до сих пор отсутствуют. Поэтому не случайно в недавнем системном анализе, посвященном этой проблеме, MINOCA называется состоянием с «загадочной клинической сущностью» [6].

Тем не менее, эксперты ЕОК [2] формулируют MINOCA как рабочий диагноз, а точнее – синдром, который диктует врачу после выполнения коронарной ангиографии (КАГ) необходимость проведения дополнительного обследования и дифференциальной диагностики с целью выявления причины, лежащей в основе данного состояния. Согласно универсальному определению ИМ при MINOCA может развиваться ИМ как 1-го, так и 2-го типа.

Причины возникновения и патофизиологические аспекты

Все причины возникновения MINOCA могут быть объединены в следующие группы [2]:

1. при поражении эпикардиальных артерий (разрыв атеросклеротической бляшки, изъязвление, эрозия или диссекция КА у пациентов с необструктивной ИБС или без ИБС – при этом развивается 1 тип ИМ;
2. при возникновении несоответствия между доставкой кислорода к миокарду и потребностью миокарда в кислороде (спазм или эмболия КА) и другими причинами, соответствующими 2-му типу ИМ;
3. при эндотелиальной дисфункции КА (спазм мелких сосудов) – микроваскулярное поражение, также относящееся ко 2-му типу ИМ;

Table 1. Causes and methods of diagnosis for MINOCA (adapted from [27] with changes)

Таблица 1. Причины возникновения и методы диагностики при MINOCA (адаптировано из [27] с изменениями)

Механизмы возникновения	Клиническое состояние	Методы диагностики
<i>Несердечные причины</i>		
Уменьшение скорости клубочковой фильтрации	Почечная недостаточность	Сывороточный креатинин и скорость клубочковой фильтрации
Перегрузка правых отделов сердца	ТЭЛА	ЭхоКГ, D-димер, КТ-ангиопульмонография, МРТ
<i>Сердечные причины</i>		
Нарушение структуры миокарда	Кардиомиопатия	ЭхоКГ, МРТ, вентрикулография
Воспаление	Миокардит	ЭхоКГ, СРБ, МРТ, эндомикардиальная биопсия
Спазм КА	Вазоспастическая стенокардия, ИМ	Провокационные пробы (ацетилхолин, эргоновин)
Микроваскулярная дисфункция	Микроваскулярная стенокардия, микроваскулярный спазм, феномен замедленного кровотока/ИМ	Провокационные пробы, резерв коронарного кровотока, стресс-ЭхоКГ
Диссекция, тромбоз КА, разрыв бляшки	Ангинозный приступ/ИМ	Внутрикоронарное ультразвуковое исследование
Тромбофилия	Фактор V Leiden, дефицит белков C и S	Стандартные коагуляционные тесты, выявление генетических мутаций
МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; Эхо-КГ – эхокардиография; СРБ – С-реактивный белок, КА – коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда		

4. при поражении миокарда без вовлечения КА (миокардит, кардиомиопатия Такоцубо).

Ряд авторов расширяют перечень данных причин MINOCA, называя и другие виды кардиомиопатий (гипертрофическая и дилатационная), тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), хроническую почечную недостаточность, тромбофилию – как наследственную, связанную с дефицитом белка C и S, так и вторичную, возникающую, например, при злокачественных опухолях и других заболеваниях [7-13].

Таким образом, учитывая отсутствие роли атеросклероза или его небольшого вклада в развитие MINOCA при вышеперечисленных несердечных причинах, необходимо подчеркнуть, что большая роль в патогенезе ИМ принадлежит таким потенциальным механизмам, как коронарспазм [14] и микрососудистая дисфункция [15].

Спазм КА обычно происходит в локализованном сегменте эпикардиальной артерии, но иногда спазмируется несколько сегментов одной артерии или несколько КА [16]. Установлена высокая вариабельность распространения индуцированного спазма у пациентов с ИМ без обструктивного атеросклероза КА (15-95%) [17,18], в среднем составляющая, по данным мета-анализа, 28% [6]. Особенно часто спазм КА как механизм развития MINOCA встречается в азиатской популяции больных; например, зарегистрированная частота коронарспазма среди японских и корейских пациентов достигает 81% и 61%, соответственно [18,19].

Среди других относительно редких причин развития MINOCA, связанных с поражением коронарных сосудов и частично названных выше, следует отметить эмболию в коронарное русло, спонтанную диссекцию, тромбоз со спонтанным тромболизисом, мышечные «мостики», аномалии КА и атеросклеротическое необструктивное их поражение.

Например, эмболия в КА чаще всего возможна при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, имеющих своими осложнениями тромбоэмболии системного характера (пороки сердца, главным образом, после протезирования клапанов, фибрилляция предсердий, тромб в полости левого желудочка, инфекционный эндокардит, опухоли сердца). Причем, эмболия возможна как в эпикардиальные КА, так и, что встречается чаще, в микроциркуляторное русло [20].

При наличии миокардиального «мостика» в части КА, проходящей через миофибриллы, в систолу происходит постоянное сужение КА, а при уменьшении времени диастолы, например, при тахикардии, время сужения КА увеличивается еще больше, что может привести к ишемии миокарда, вплоть до некроза.

Одной из крайне редких причин ИМ и MINOCA является спонтанная диссекция КА, которая встречается

как в интактных КА, так и в артериях, пораженных атеросклерозом различной степени тяжести [21].

Наконец, атеросклеротическое поражение КА с наличием «молодых» бляшек, имеющих тонкую фиброзную покрышку и большое липидное ядро, которые могут при различных условиях повреждаться и приводить к частичному или полному тромбозу с последующим спонтанным тромболизисом, также рассматривается как причина MINOCA. В результате может развиваться прерванный ИМ, как и при обструктивном поражении КА, когда зона предполагаемого некроза оказывается заметно меньше или, в очень редких случаях, некроз практически не возникает. В частности, по результатам самого крупного анализа (четырёх больших рандомизированных исследований), посвященного проблеме спонтанного тромболизиса, частота спонтанного восстановления кровотока была достаточно высокой и составляла 15,7% до степени TIMI 3 и 12,6% до степени TIMI 2 [22]. Дополнительным механизмом развития ИМ в случаях спонтанного тромболизиса может быть микроэмболизация дистальных отделов коронарного русла (феномен *no-reflow*). Повреждение атеросклеротических бляшек при необструктивном поражении КА является нередкой причиной MINOCA и встречается в 40% случаев [23,24]. Кроме того, хорошо известно, что атеросклеротическая бляшка может полностью или неполностью располагаться эксцентрично (так называемое «положительное» ремоделирование, при котором не происходит сужения просвета КА, и в то же время существует возможность ее повреждения и развития ИМ).

Возможно сочетание нескольких механизмов возникновения ишемии и некроза миокарда, например, при необструктивной, но поврежденной атеросклеротической бляшке может встречаться тромбофилия [25].

Тромбофилия может быть нередкой причиной MINOCA, на что указывается в работе Da Costa с соавт., которые обнаружили встречаемость тромботических нарушений у 19% больных с данной патологией [26], а по данным мета-анализа частота данного нарушения составляет в среднем 14% [6]. Однако в реальной клинической практике скрининг на выявление тромбофилии выполняется очень редко.

Таким образом, «диагноз» MINOCA является собирательным/синдромным понятием и встречается при достаточно большом и разнообразном количестве сердечных и несердечных причин.

Эпидемиологические аспекты MINOCA

Распространенность MINOCA хорошо представлена в мета-анализе S. Pasupathy с соавт. (2015), основанном на 27 клинических исследованиях и регистрах с участием 176502 последовательно включенных па-

циентов с ИМ, которым выполнялась КАГ: MINOCA встречался в диапазоне от 1% до 14%, и в среднем составлял 6%.

В этом же обзоре [6] был определен ряд особенностей MINOCA: встречаемость в несколько более молодом возрасте (58,8 против 61,3 лет; $p < 0,001$), и чаще у женщин (43% против 24% у мужчин; $p < 0,001$); одинаковая распространенность всех факторов риска ИБС (артериальная гипертония, курение, сахарный диабет, семейный анамнез), за исключением дислипидемии, которая при MINOCA (21%) выявлялась статистически значимо реже ($p < 0,001$), нежели среди пациентов с обструктивным поражением КА и ИМ (32%).

Более того, по данным регистра CRUSADE женский пол и молодой возраст являются независимыми клиническими предикторами ИМ без атеросклеротической обструкции коронарного русла [25].

Однако есть и противоположные данные отечественных авторов, которые установили у больных с MINOCA статистически значимо более высокий возраст, большую частоту артериальной гипертонии и диабета, меньшую частоту курения и одинаковую встречаемость дислипидемии [26].

Диагностические критерии и методы диагностики при MINOCA

Основными диагностическими критериями MINOCA считаются [27]:

1. подтвержденный ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент; на ЭКГ – изменения сегмента ST, патологический зубец Q или впервые возникшая полная блокада левой (а с 2017 г. и правой) ножки пучка Гиса; при определении функции левого желудочка выявление нарушений локальной сократимости, или при перфузионной визуализации миокарда – уменьшение объема жизнеспособного миокарда);

2. исключение обструктивной ИБС (отсутствие стеноза $\geq 50\%$ по данным КАГ);

3. отсутствие других клинически значимых причин развития ИМ, например, таких как сердечная травма.

Нам представляется, что, кроме перечисленных клинических и инструментальных критериев повреждения миокарда, обязательным признаком должно быть наличие положительных биомаркеров некроза миокарда (увеличение концентрации высокочувствительных тропонинов).

Продолжая диагностическую концепцию данного синдрома, следует подчеркнуть первостепенную важность исключения причин ишемического генеза MINOCA (ТЭЛА, миокардит, кардиомиопатии), которые могут имитировать ишемический ИМ. В этих случаях тактика ведения пациентов принципиально другая, а эффективность лечения и прогноз во многом

определяются своевременностью установления правильного диагноза.

Комментируя приведенные методы диагностики и дифференциальной диагностики при MINOCA, следует отметить, что, например, повышение уровня высокочувствительных тропонинов при почечной недостаточности и снижении скорости клубочковой фильтрации могут затруднить исключение диагноза ИМ и требуют динамического исследования крови на биомаркеры некроза миокарда.

При исключении других несердечных причин, например, ТЭЛА, легочная ангиография как рутинный метод диагностики не показана и должна быть резервом для клинически похожих на ТЭЛА случаев; в качестве скринингового метода необходима оценка D-димера, а также эхокардиография (Эхо-КГ) для исключения острой перегрузки правых отделов сердца и легочной эмболии у пациентов с MINOCA.

При миокардите воспалительный генез возможного некробиотического поражения миокарда могут подтвердить диффузная гипокинезия стенок левого желудочка со значительным снижением фракции выброса при Эхо-КГ, высокий уровень С-реактивного белка, магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием, позволяющая установить морфологические признаки воспаления (отек, гиперемия, зоны некроза) и провести дифференциацию с инфарктоподобным вариантом миокардита. Диагностическая значимость данного метода при миокардитах настолько высока, что МРТ может рассматриваться как альтернативный метод эндомикардиальной биопсии, которая в реальной практике используется очень редко.

Нередко сложной является диагностика кардиомиопатии Такоцубо, особенно, в острый период заболевания, когда клинические симптомы, ЭКГ-изменения, повышение уровня высокочувствительных тропонинов, возникающие осложнения (отек легких, кардиогенный шок, аритмии) очень напоминают типичное начало ИМ. Однако преимущественно женский пол и молодой возраст, стрессовая ситуация как триггерный фактор в сочетании со следующими признаками:

- отсутствием изменений в эпикардиальных КА при КАГ;
- отсутствием реципрокных изменений и подъема сегмента ST в V1 с возможным удлинением интервала QT на электрокардиограмме;
- большим отношением NT-proBNP/Тропонин I (при кардиомиопатии Такоцубо NT-proBNP повышается более значительно, чем при ИМ, а Тропонин I в отличие от ИМ увеличивается незначительно);
- типичными при Эхо-КГ зонами акинезии и гипокинезии средних и верхушечных отделов и гиперкинезом базальных отделов левого желудочка (ЛЖ);



Figure 1. ECG of the patient upon admission to the hospital (Sinus rhythm. Incomplete right bundle branch block. ST segment elevation in V3-6, pathological Q wave in I, II, III, aVF, V4-6)

Рисунок 1. ЭКГ больной Я. при поступлении в стационар (Ритм синусовый. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Подъем сегмента ST в V3-6, патологический зубец Q в I, II, III, aVF, V4-6)

• и, наконец, классическим апикальным баллонообразным расширением ЛЖ при выполнении вентрикулографии – подтверждают диагноз кардиомиопатии Такоцубо.

В отдельных случаях различить ИМ и синдром Такоцубо бывает очень сложно, особенно, когда имеется ИБС, и тогда в диагностике синдрома Такоцубо может помочь увеличение продолжительности QTc > 500 мс во время острой фазы и восстановление функции ЛЖ через 2-4 нед.

Так, в одном из наших клинических случаев, возникшем у молодой женщины 32 лет с ангинозным болевым синдромом, очаговыми изменениями на ЭКГ (рис. 1), напоминающими циркулярный ИМ, и небольшим увеличением концентрации высокочувствительного тропонина I до 1,04 нг/мл (норма 0,02 нг/мл) при КАГ не было выявлено никаких изменений. В дальнейшем на основании анамнеза (тяжелая стрессовая ситуация), характерных изменений при Эхо-КГ и вентрикулографии (выраженная гипокинезия нижней трети межжелудочковой перегородки, области верхушки с переходом на нижнюю треть боковой стенки и гиперкинезия базальных отделов ЛЖ) был установлен клинический диагноз кардиомиопатии Такоцубо. Считаем, что вынесение в диагноз еще и ИМ в подобном случае кардиомиопатии излишним, тем

более, что отдаленные результаты, полученные через мес при ЭхоКГ и МРТ-томографии сердца, показали исчезновение очаговых изменений в миокарде левого желудочка.

Другим важным механизмом ишемического повреждения миокарда у пациентов с MINOCA является возникновение коронарспазма, для подтверждения которого необходимо проведение провокационных проб. При этом рекомендуется внутрикоронарное введение ацетилхолина, или, в случае известной коронарной анатомии и отсутствии многососудистого поражения, эргоновина. Памятуя о том, что кокаин и амфетамины могут вызывать коронарспазм, приводящий к развитию MINOCA [28,29], следует обращать внимание на анамнез, и у некоторых пациентов выполнять скрининговое исследование мочи на симпатомиметики. В ряде случаев сосудистый спазм может захватывать микроциркуляторное русло, или возникать без спазма эпикардиальных артерий («микрососудистый спазм»).

Первичный коронарный «микрососудистый» генез в развитии MINOCA является весьма сложным в диагностике, и устанавливается только после исключения других возможных механизмов. Для подтверждения данного нарушения возможна оценка резерва коронарного кровотока при проведении доплер-Эхо-КГ и провокационных медикаментозных проб.

Наследственные тромбофилии с наличием фактора V Leiden, протромбинового варианта G20210A, дефицита фактора XII и белка C и S могут встречаться как при неизмененных, так и при атеросклеротически пораженных КА. При подозрении на тромбофилию как причину MINOCA в случаях отягощенной наследственности, возникновении тромбоза до 50 лет у кровного родственника, тромбоза редкой локализации и неоднократного, любой локализации, беременности, приема оральных контрацептивов необходимы стандартные исследования коагуляционной и антикоагуляционной составляющей гемостаза, а при подозрении на наследственную патологию – выявление генетических мутаций (лейденовская мутация – V фактор, протромбиновая мутация – II фактор и др.). Также следует помнить о приобретенных гиперкоагуляционных состояниях, которые могут предрасполагать к MINOCA, и встречаться при системных заболеваниях соединительной ткани, включая системную красную волчанку, системный васкулит, при антифосфолипидном синдроме, истинной полицитемии и использовании анаболических стероидов или эстрогенов/прогестинов.

Оценка прогноза при MINOCA

Важное место в научных работах, посвященных MINOCA, принадлежит изучению прогноза, при этом указываются достаточно противоречивые данные. Так,

по результатам некоторых крупных исследований сообщается о практически двукратной разнице в смертности от всех причин: 1,1-2,6% в течение 30 дней и 3,3-6,4% в течение 12 мес [3,30]. Полученные результаты были сопоставимы с данными мета-анализа [6] различных работ, где также общая смертность в течение 12 мес при MINOCA составляла от 2,6% до 6,9%, в среднем – 4,7%, и была достоверно ниже по сравнению с ИМ, связанным с обструктивной ИБС (от 4,3% до 9,0%, и в среднем – 6,7%). Также при ретроспективном анализе результатов исследования AUCITY было установлено, что у больных с ИМ без подъема сегмента ST с атеросклеротической обструкцией КА в сравнении с пациентами с ИМ без атеросклеротической обструкции КА отмечается более неблагоприятный прогноз, и имеется статистически значимо более высокий риск общей смертности в течение 1 года (5,2% против 1,6%; $p=0,04$).

Однако в корейском регистре ИМ 12-месячная смертность от всех причин у пациентов с MINOCA и ИМ с обструктивным атеросклерозом с поражением одного или двух сосудов оказалась одинаковой, и составляла 3,1% и 3,2% соответственно [31].

В 2-х научных публикациях отечественных авторов при оценке 12-ти месячного прогноза при MINOCA не установлено ни одного смертельного исхода, ИМ или

реваскуляризации [32]. Также и в исследовании Н.В. Дятлова с соавт. в течение года смертельные события не были зарегистрированы [26].

Учитывая такие разноречивые данные госпитального и 12-ти месячного прогноза, которые, возможно, могут быть объяснены различным количеством больных, имеющих как причину MINOCA различные нозологические формы и механизмы его возникновения, для уточнения риска развития неблагоприятных исходов и возможных терапевтических вмешательств требуется накопление информации о больных с необструктивной ИБС, в том числе, данных о частоте развития таких исходов, которые были бы получены проспективно.

Лечение MINOCA

Переходя к разделу лечения, необходимо отметить, что при MINOCA первостепенное значение имеет диагностика самостоятельных нозологических форм и патогенетических механизмов развития ИМ, что может определять эффективность лечения и прогностические направления – от выздоровления до летального исхода, в связи с чем приводится наш случай своевременной диагностики миокардита.

Больной Т, 32 лет был переведен в нашу клинику в тяжелом состоянии в отделение реанимации с диаг-



Figure 2. ECG of the patient upon admission to the hospital (Sinus rhythm. Left axis deviation. Incomplete right bundle branch block and left anterior bundle branch block. Focal changes in the myocardium of the anterior and lateral left ventricle walls)

Рисунок 2. ЭКГ больного Т. при поступлении в стационар (Синусовый ритм. Отклонение электрической оси сердца влево. Неполная блокада правой и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Очаговые изменения в миокарде передней и боковой стенок левого желудочка)

нозом ИМ передней локализации для выполнения первичного ЧКВ. При этом у больного отмечалась нетипичная локализация боли в эпигастрии и правом подреберье, очаговые изменения передне-боковой локализации стенки левого желудочка на ЭКГ (рис. 2), небольшое повышение высокочувствительного тропонина I до 0,096 нг/мл при значительном увеличении общей активности (1624 Е/л) и незначительном (41 Е/л) – МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК). Состояние больного осложнялось острой сердечной недостаточностью по малому (ортопноное, влажные хрипы в легких) и по большому кругам кровообращения (увеличение и болезненность печени, асцит, правосторонний гидроторакс) при артериальном давлении 95/70 мм рт.ст. и тахикардии до 130 уд/мин. Тем не менее, с учетом следующей симптоматики: вирусная инфекция недельной давности, субфебрилитет до 38,0°C, постепенное нарастание клинических проявлений в течении 2-3 дней, молодой возраст при отсутствии факторов риска атеросклероза, минимальное повышение уровня высокочувствительного тропонина I и КФК-МВ фракции при значительном увеличении общей КФК и высокого показателя С-реактивного белка – 40 мг/л, данных Эхо-КГ, где была установлена диффузная гипокинезия стенок левого желудочка, снижение фракции выброса до 24%, трикуспидальная регургитация 3 степени и небольшой выпот в полости перикарда, нами было принято решение расценить данный клинический случай как острый диффузный миоперикардит, не проводить КАГ и назначить 40 мг преднизолона. Хороший клинический эффект проявился в уже в течение первых 2 сут, и больной был переведен из реанимационного отделения. К моменту выписки из стационара (сохранялась прежняя доза преднизолона) при отсутствии жалоб и полной нормализации лабораторных показателей активности воспаления фракция выброса возросла до 52%, трикуспидальная регургитация уменьшилась до 1 степени. Несмотря на то, что данный случай не соответствует критериям MINOCA, так как больному не выполнялась КАГ, тем не менее, он наглядно демонстрирует важность индивидуального диагностического подхода для своевременного установления правильного диагноза, предопределившего высокую эффективность рано начатой патогенетической терапии, что привело к полному клиническому выздоровлению молодого пациента.

В ряде отечественных работ сравнивалась частота использования стандартных лекарственных препаратов у больных с MINOCA и 1-м типе ИМ. В частности, в работе В.В. Рябова с соавт. [32] данные о частоте назначения таких препаратов, как антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы, статины, нитраты, верапамил, дилтиазем на догоспитальном и

госпитальном этапах не различались. В то же время было отмечено, что прием антагонистов кальция нифедипинового ряда статистически значимо преобладал в группе пациентов с необструктивным поражением КА, нежели у больных с обструктивными изменениями КА (22,2% против 8,4%, соответственно).

В другом исследовании при одинаковой частоте назначения вышеперечисленных групп лекарственных препаратов в стационаре в рекомендациях при выписке больным MINOCA указывается на статистически значимо меньшую частоту назначения аспирина, бета-адреноблокаторов, статинов при значительно увеличенной частоте назначения антагонистов кальция [33].

Также в работе Н.В. Дятлова с соавт. [26] в рекомендациях для дальнейшего амбулаторного лечения частота применения антиагрегантов (аспирин, клопидогрел, тикагрелор) была статистически значимо меньше в группе MINOCA при сопоставимой частоте использования статинов и бета-адреноблокаторов и больше при применении антагонистов кальция и ИАПФ/сартанов. При этом авторы обращают внимание на низкую степень приверженности к лечению в обеих группах больных, особенно, в группе MINOCA при применении антиагрегантов, и статистически значимо более высокую приверженность, достигающую 80%, что необъяснимо, при применении бета-адреноблокаторов и статинов в группе больных без обструктивного атеросклероза КА.

Важным является то, что проспективных исследований, посвященных лечению пациентов с MINOCA, не проводилось, поэтому пока не представляется возможным ответить на вопрос: могут ли стандартные методы лечения, используемые для пациентов с ИМ с обструкцией КА, быть эффективными и при MINOCA. Таким образом, вопрос о приеме лекарственных препаратов для лечения пациентов с MINOCA как в стационаре, так и в дальнейшем для улучшения прогноза с позиций вторичной профилактики (антиагреганты, статины, ИАПФ/сартаны, бета-адреноблокаторы) у пациентов с MINOCA остается открытым [27].

Заключение

Термин MINOCA, возникший в последнее пятилетие, является гетерогенным, синдромным, и не в полной мере соотносится с определением, приводимым в универсальной международной классификации и дефиниции ИМ [34]. В частности, в этом определении указывается, что «термин ИМ следует использовать в тех случаях, когда имеет место доказанный некроз миокарда вследствие длительно острой ишемии миокарда». Иными словами, относить к ИМ случаи некроза миокарда, которые могут встречаться при миокардитах, кардиомиопатиях и др. заболеваниях, и не

иметь механизма длительной острой ишемии, представляется совершенно нелогичным. При этом следует отметить, что в таких случаях одним из возможных механизмов развития некроза может выступать микроваскулярный паттерн [33], который, тем не менее, не представляется нам ведущим и определяющим развитие некроза.

На конгрессе ЕОК в августе 2018 г. были приняты рекомендации 4-го универсального определения ИМ [35], в которых впервые приводится терминология MINOCA и ее новая трактовка. Определяющим здесь является положение о том, что диагноз MINOCA, так же как и ИМ, связан с наличием механизма ишемии, ответственного за повреждение миоцитов при исключении неишемических причин возникновения, например, таких как миокардит, что отличается от термино-

логии MINOCA, приводимой ранее, и подтверждает дискуссионность данного вопроса, существующую и в настоящее время.

Таким образом, на сегодняшний день мы видим эволюцию в терминологии MINOCA, и, на наш взгляд, новое уточненное определение MINOCA является более логичным и приближенным к пониманию сущности этого патологического синдрома, являющегося «предварительным диагнозом» на пути установки правильного диагноза и выбора тактики лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Authors has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226-32. doi:10.1056/NEJM199907223410402.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J. 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.
- Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013;273(2):182-85. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x.
- Agewall S., Daniel M., Eurenius L. et al. Risk factors for myocardial infarction with normal coronary arteries and myocarditis compared with myocardial infarction with coronary artery stenosis. *Angiology.* 2012;63(7):500-3. doi:10.1177/0003319711429560.
- Legrand V., Deliege M., Henrard L., et al. Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Chest.* 1983;82(6):678-85. doi:10.1378/chest.82.6.678
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Gerbaud E., Harcaut E., Coste P. et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imag.* 2012;28(4):783-94. doi:10.1007/s10554-011-9879-1.
- Collste O., Sorensson P., Frick M. et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Int Med.* 2013;273(2):189-96. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x.
- Aviles R.J., Askari A.T., Lindahl B. et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2047-52. doi:10.1056/NEJMoa013456.
- Mansourati J., Da Costa A., Munier S. et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost.* 2000;83(6):822-5.
- Dacosta A., Tardy-Poncet B., Isaz K. et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart.* 1998;80(4):338-40. doi:10.1136/hrt.80.4.338.
- Lande G., Dantec V., Trossaert M. et al. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *J Intern Med.* 1998;244(6):543-4. doi:10.1111/j.1365-2796.1998.00439.x.
- Larsen A.I., Galbraith P.D., Ghali W.A. et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):261-3. doi:10.1016/j.amjcard.2004.09.014.
- Ong P., Athanasiadis A., Hill S. et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):523-7. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.050.
- Diver D.J., Bier J.D., Ferreira P.E. et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol.* 1994;74(6):531-7. doi:10.1016/0002-9149(94)90739-0.
- Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A. et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):41-7. doi:10.1016/j.ijcard.2006.06.016.

- Da Costa A., Isaz K., Faure E. et al. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: A 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1459-65. doi:10.1053/eurhj.2000.2553.
- Kim M.H., Park E.H., Yang D.K. et al. Role of vasospasm in acute coronary syndrome - insights from ergonovine stress echocardiography. *Circ J.* 2005;69(1):39-43. doi:10.1253/circj.69.39.
- Fukai T., Koyanagi S., Takeshita A. Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: Study in patients with no significant coronary stenosis. *Am Heart J.* 1993;126(6):1305-11. doi:10.1016/0002-8703(93)90527-G.
- Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475-81. doi:10.1093/eurheartj/ehu469.
- Kardasz I., De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med.* 2007;261(4):330-48. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01788.x.
- Stone G.W., Cox D., Garcia E. et al. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarct trials. *Circulation.* 2001;104(6):636-41.
- Ouldzein H., Elbaz M., Roncalli J. et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2012;61(1):206. doi:10.1016/j.ancard.2011.07.011.
- Reynolds H.R., Srirach M.B., Iqbal S.N. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
- Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y. et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009;158(4):688-94. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.004.
- Dyatlov N.V., Lykov Yu.V., Zhelnov V.V., Dvoretzky L.I. Some features of the pathogenesis of acute myocardial infarction with non-obstructive damage to the coronary arteries. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017;12(3):260-5 (In Russ.) [Дятлов Н.В., Лыков Ю.В., Желнов В.В., Дворецкий Л.И. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при неструктурном поражении коронарных артерий. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(3):260-5].
- Pasupathy S., Tavella R., McRae S., Beltrame J.F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - diagnosis and management. *European Cardiology Review.* 2015;10(2):79-82. doi:10.15420/ecr.2015.10.2.79.
- Minor R.L. Jr., Scott B.D., Brown D.D., Winniford M.D. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med.* 1991;115(10):797-806. doi:10.7326/0003-4819-115-10-797
- Chen J.P. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm. *J Invasive Cardiol.* 2007;19(4):89-92.
- Frycz-Kurek A.M., Gierlotka M., Gąsior M. et al. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiol Pol.* 2010;68(11):1211-7.
- Kang W.Y., Jeong M.H., Ahn Y.K. et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol.* 2011;146(2):207-12. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.001.

32. Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V., et al. Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment in patients with nonobstructive coronary lesion: data from the RECORD-3 register. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(151):15-21 (In Russ.) [Рябов В.В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с неструктурным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;11(151):15-21].
33. Kosmacheva E.D., Kruchinova S.V., Raff S.A., Porkhanov V.A. Myocardial infarction without obstructive changes in the coronary arteries: data from the total register of ACS in the Krasnodar Territory. *Neotlozhnaya Kardiologiya*. 2016;4:3-10 (In Russ.) [Космачева Е.Д., Кручинова С.В., Рафф С.А., Порханов В.А. Инфаркт миокарда без обструктивных изменений коронарных артерий: данные тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю. *Неотложная Кардиология*. 2016;4:3-10].
34. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
35. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth joint ACC/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J*. 2018;00:1-33. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

About the Author

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University

Сведения об авторе:

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

Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков^{1,2},
Марина Сергеевна Черняева³

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19 стр. 1А

Тенденция старения населения и, вместе с ней, увеличение распространенности артериальной гипертонии (АГ) определяет необходимость изучения особенности лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с этим в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (2018) авторы выделили группы пожилых пациентов (в возрасте 65-79 лет) и очень пожилых пациентов (в возрасте ≥ 80 лет), для которых установили уровни артериального давления (АД) для начала антигипертензивной терапии и целевого АД, а также рекомендовали принципы медикаментозной антигипертензивной терапии. В новых рекомендациях ESH/ESC (2018) были также представлены особенности ведения пожилых пациентов с АГ. Подчеркивается необходимость обязательного выявления у пожилых пациентов синдрома старческой астении и определение степени независимости их от посторонней помощи. У всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, рекомендовано оценивать наличие или развитие в процессе лечения ортостатической гипотензии, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом суточного мониторирования АД. Для медикаментозной антигипертензивной терапии у пожилых пациентов рекомендуются те же пять основных классов антигипертензивных препаратов и их комбинации. Подчеркивается, что, если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и альфа-блокаторов из-за того, что их применение ассоциировано с повышенным риском падений. Рекомендуется чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и выявления возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек. В качестве целевых цифр указаны значения систолического АД 130-139 мм рт.ст. и диастолического АД 70-80 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости. В рекомендациях 2018 г. подчеркивается, что у пожилых пациентов необходимо тщательное мониторирование любых неблагоприятных побочных реакций антигипертензивных лекарственных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические рекомендации, антигипертензивная терапия, пожилой возраст, старческая астения, когнитивные функции.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):774-784. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-774-784

Arterial Hypertension in Older Adults in the Light of New European Guidelines 2018

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov^{1,2}, Marina S. Cherniaeva³

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

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

³ Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation
Marshala Timoshenko ul. 19-1A, Moscow, 121359 Russia

The tendency of aging of the population and, together with it, the increase in the prevalence of arterial hypertension (HT) determines the need to study the peculiarities of treatment of HT in patients of elderly and senile age. In this regard, in the new Guidelines of the European Society of Cardiology for diagnosis and treatment of HT (2018), the authors identified groups of elderly patients (aged 65-79 years) and very elderly patients (aged ≥ 80 years), blood pressure (BP) levels for the initiation of antihypertensive therapy and target BP levels, and recommended the main principles of antihypertensive therapy. The new recommendations of the ESH/ESC in 2018 also presented the characteristics of HT management in elderly patients. The necessity of mandatory detection of senile asthenia in elderly patients and determination of the degree of their independence from outside help is emphasized. In all elderly patients, especially in very elderly or "fragile" patients, it is recommended to evaluate the presence or development of orthostatic hypotension during treatment, as well as actively to detect episodes of hypotension using the 24-hour BP monitoring. For antihypertensive therapy in elderly patients, the same five classes of antihypertensive drugs and their combination are recommended. It is emphasized that if it is not required for the treatment of concomitant diseases, loop diuretics and alpha-blockers should be avoided because their use is associated with an increased risk of falls. It is recommended to investigate the level of serum creatinine more often to evaluate the kidney function and to detect a possible decrease in the glomerular filtration rate because of a decrease in BP and perfusion of the kidneys. The target BP levels indicated in the Guidelines are: systolic BP values 130-139 mm Hg and diastolic BP 70-80 mm Hg. In the Guidelines it is emphasized that elderly patients need careful monitoring of any adverse side effects of antihypertensive drugs.

Keywords: arterial hypertension, clinical guidelines, antihypertensive therapy, older adult, frailty, cognitive functions.

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

Received / Поступила: 24.09.2018

Accepted / Принята в печать: 08.10.2018

Введение

Старение населения является глобальным демографическим феноменом XXI века и оказывает существенное влияние на планирование политической, экономической и социальной сфер жизни во многих странах, в том числе, и в Российской Федерации. Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом росте численности пожилого населения в 2006-2015 гг., опережающем рост всего населения страны: если общая численность жителей России за этот период увеличилась на 2%, то пожилого населения – на 20% [1]. Прогнозируется, что в перспективе до 2031 г. в России продолжится рост числа лиц пожилого возраста с повышением их удельного веса в структуре населения страны [1]. В связи с особенностями физиологии подход к оценке здоровья и ведению пожилых пациентов по ряду заболеваний может отличаться от такового у пациентов среднего возраста. В подтверждении этого в представленных на ежегодном конгрессе ESC 2018 в Мюнхене новых рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) [2] авторы выделили группы пожилых пациентов (в возрасте 65-79 лет) и очень пожилых пациентов (в возрасте ≥ 80 лет), и в этих группах описали эпидемиологические особенности, распространенность факторов риска развития кардиоваскулярных событий, установили уровни артериального давления (АД) для начала антигипертензивной терапии и целевого АД, а также рекомендовали принципы лекарственной антигипертензивной терапии, отличные от пациентов молодого и среднего возраста [2].

Эпидемиология АГ и взаимосвязь уровня АД с кардиоваскулярными и почечными событиями

Артериальная гипертония является самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием, и связанные с ним экономические потери исчисляются сотнями миллиардов долларов США за рубежом и в России [3]. Распространенность АГ в 2015 г. оценивалась в 1,13 млрд человек в мире [2,4], а в Центральной и Восточной Европе – более 150 млн человек. Общая распространенность АГ у взрослых в 2015 г. составляет около 30-45% [2,5]. Причем, распространенность АГ увеличивается с возрастом, пре-

вышая 60% у людей старше 60 лет и 75% – у людей старше 75 лет [3,5], следовательно, по мере старения населения, распространенность АГ во всем мире будет продолжать расти. По оценкам экспертов, к 2025 г. число людей с АГ увеличится на 15-20%, достигнув примерно 1,5 млрд человек [2,6]. Несмотря на то, что, благодаря успехам в диагностике и лечении за последние 30 лет, сроки жизни, скорректированные на инвалидность, связанную с АГ, увеличились на 40% с 1990 г. [2,7], высокие цифры АД по-прежнему являлись ведущей причиной преждевременной смерти в 2015 г., на которую приходится почти 10 млн смертей и более 200 млн лет жизни, скорректированных по инвалидности [2,7]. На уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. приходится большая часть бремени смертности и инвалидности (около 70%), причем, наибольшее число смертей в год, связанных с САД, обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС) (4,9 млн), геморрагическим (2,0 млн) и ишемическим (1,5 млн) инсультом [2,7]. Измерение как офисного, так и внеофисного АД имеют сходный класс доказательств и независимо связаны с частотой таких кардиоваскулярных событий, как геморрагический и ишемический инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, болезнь периферических артерий, а также терминальной почечной недостаточности [2,7]. Кроме того, существуют доказательства взаимосвязи АГ с повышенным риском развития фибрилляции предсердий [2,8], и появляется все больше данных, которые связывают ранние подъемы АД со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции [2,9,10]. Взаимосвязь между АД и риском кардиоваскулярных событий была показана во всех возрастных группах [2,11] и во всех этнических группах [2,12,13], и касается как высоких уровней АД, так и относительно низких значений АД. Причем, у пациентов старше 50 лет уровень САД является лучшим предиктором кардиоваскулярных событий, чем уровень диастолического АД (ДАД) [2, 11, 14, 15]. Высокие цифры ДАД в большей степени связаны с повышенным риском кардиоваскулярных событий и чаще встречаются у пациентов <50 лет в сравнении с пациентами пожилого возраста. Тем не менее, уровень ДАД имеет тенденцию к снижению в среднем возрасте (40-64 года) вследствие артериальной жесткости; поэтому уровень САД

Table 1. Blood pressure threshold levels for initiating antihypertensive drug therapy and the range of target blood pressure values during treatment [adapted from 2]

Таблица 1. Пороговые значения АД для начала антигипертензивной медикаментозной терапии и диапазон целевых значений АД на фоне лечения [адаптировано из 2]

Возрастная группа (лет)		САД, мм рт. ст.					ДАД мм рт. ст.
		АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+ОНМК ¹ /ТИА	
18-65	старт АГ	≥140	≥140	≥140	≥140 ²	≥140 ²	≥90
	целевые уровни АД	≤130, если переносимость хорошая	≤130, если переносимость хорошая	<140-130, если переносимость хорошая	≤130, если переносимость хорошая	≤130, если переносимость хорошая	70-79
	не ниже	120	120	130	120	120	
65-79 ³	старт АГ	≥140	≥140	≥140	≥140 ²	≥140 ²	≥90
	целевые уровни АД	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	70-79
	не ниже	130	130	130	130	130	
≥80 ³	старт АГ	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
	целевые уровни АД	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	130-139, если переносимость хорошая	70-79
	не ниже	130	130	130	130	130	
ДАД мм рт. ст.	старт АГ	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	
	целевые уровни АД	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

¹Относится к целевым значениям АД при лечении пациентов с инсультом в анамнезе и не относится к целевым значениям АД сразу после острого инсульта;
²пороговые значения для начала АГ в данной группе пациентов с очень высоким риском при высоком нормальном САД (т.е. при САД 130-140 мм рт.ст.);
³решение о начале терапии и целевых значений АД, возможно, потребуется изменить у пожилых «хрупких» и независимых пациентов

АГ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек

у пациентов среднего возраста также имеет большее значение как фактор риска кардиоваскулярных событий [2, 14]. Дополнительное неблагоприятное прогностическое значение у пациентов среднего и старшего возраста имеет повышенное пульсовое АД [2, 16, 17].

Определение и классификация

Классификация АД и определение АГ в рекомендациях ESH/ESC (2018) остались неизменными по сравнению с предыдущими рекомендациями ESH/ESC (2013) [2]. Действительно, так же, как и в 2013 г., АГ следует определять при клиническом уровне офисного АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст. и подразделять на оптимальное, нормальное, высокое нормальное, а АГ классифицируется на 3 степени тяжести, отдельно выделяется изолированная систолическая АГ [2]. Единое определение используется для более молодых пациентов (≥16-39 лет), пациентов среднего возраста (≥40-64 лет) и пожилых пациентов (≥65 лет) [2].

Лечение АГ у пожилых

Хорошо известно, что АГ – потенциально контролируемое состояние. Существует большое количество клинических исследований антигипертензивных препаратов, и их доказательная база в плане эффективности и безопасности, прежде всего, по отдаленным результатам («жестким» конечным точкам) обширнее и информативнее, чем в любой другой области здравоохранения [2]. Тем не менее, в течение многих лет пожилой и, особенно, старческий возраст был определенным препятствием для медикаментозного лечения АГ из-за опасений потенциальной плохой переносимости и даже пагубного воздействия мер по снижению АД у пожилых людей, поскольку у них часто нарушены механизмы, поддерживающие гомеостаз и жизненно важную перфузию органов. Ожидаемые преимущества по сравнению с потенциальным вредом от лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста будут зависеть от способности пациента переносить лечение, состояния его здоровья, а также от

функционального статуса. На сегодняшний день существующие рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что у пожилых (65-80 лет) и очень пожилых (≥ 80 лет) пациентов антигипертензивная терапия (АГТ) значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость, а также смертность от кардиоваскулярных событий и смертность от всех причин [2, 18, 19].

В предыдущих рекомендациях по диагностике и лечению АГ ESH/ESC 2013 г. отмечено, что все имеющиеся данные о снижении числа кардиоваскулярных событий при снижении АД у пожилых были получены у пациентов, у которых исходный уровень САД составил более 160 мм рт. ст., и есть убедительные доказательства того, что этим пациентам следует проводить АГТ [2, 20, 21]. Так, например, исследование SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe Study) [22], в котором приняли участие 2902 пациента в возрасте 60 лет и старше с АГ, лекарственные препараты поэтапно титровали и/или комбинировали для снижения САД в положении сидя до уровня ниже 150 мм рт. ст. В результате было показано, что активная АГТ, в сравнении с группой плацебо, обуславливала снижение частоты инсульта на 42% ($p=0,003$), нефатального инсульта – на 44% ($p=0,007$), а также снижение заболеваемости деменцией на 50% за 2 года в группе активного лечения (3,8 против 7,7 случаев во группе плацебо на 1000 пациентов в год, $p=0,05$). Результаты продленного периода исследования – SYST-EUR II [23] показали, что более длительная АГТ у пожилых пациентов с АГ в большей степени снижает заболеваемость деменцией, в том числе, деменцией при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции – с 50% за 2 года до 55% за 3,9 лет.

В недавнем исследовании HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) у пожилых пациентов (средний возраст 66 лет) было выявлено снижение кардиоваскулярных рисков на фоне АГТ при значении АД на визите включения, соответствующем 1 степени АГ (САД > 143 мм рт.ст., среднее систолического АД – 154 мм рт.ст.), ранее лечение АГ проводилось всего у 22% пациентов [2, 24]. Поэтому в тексте новых рекомендаций европейские эксперты констатировали, что у всех пожилых пациентов > 65 лет (включая пациентов старше 80 лет) следует инициировать медикаментозную антигипертензивную терапию при САД > 160 мм рт.ст. [2]. Кроме того, на сегодняшний день накоплено существенное количество доказательств, которые позволяют рекомендовать начало медикаментозной терапии АГ у пожилых пациентов в возрасте 65-79 лет и при более низком уровне АД (АГ 1-й степени: САД – 140-159 мм рт.ст.) [2, 25].

Препараты, снижающие АД, не должны отменяться, исходя только из возраста пациента, так как их отмена

может приводить к увеличению кардиоваскулярного риска, что было подтверждено в недавнем специально проведенном анализе подгруппы пациентов старше 80 лет, принимавших участие в исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [2, 26]: снижение кардиоваскулярного риска было наибольшим у тех пациентов, кто продолжал прием антигипертензивных препаратов, а не у тех, чье лечение было прекращено [2, 27]. В данном исследовании приняли участие 3845 человек в возрасте 80 лет и старше, страдающих АГ и имеющих устойчивое повышение САД ≥ 160 мм рт. ст. Целевой уровень САД в группе активной АГТ составил < 150 мм рт. ст., а ДАД – < 80 мм рт. ст. В среднем за 1,8 лет наблюдения в группе активного лечения в сравнении с плацебо частота фатального или нефатального инсульта была ниже на 30% [95% доверительный интервал (ДИ) 1-51; $p=0,06$], общая смертность – на 21% (95% ДИ 4-35; $p=0,02$), сердечно-сосудистая смертность – на 23% (95% ДИ от -1 до 40; $p=0,06$). Частота фатальной и нефатальной сердечной недостаточности в группе активной АГТ была ниже на 64% (95% ДИ 42-78; $p<0,001$), а частота сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин или инсульта, инфаркт миокарда или сердечная недостаточность) – на 34% (95% ДИ 18-47; $p<0,001$) [28, 29].

В проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [30] авторы изучали влияния АГТ на риск развития инсульта у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ на фоне приема блокатора рецептора ангиотензина II типа 1 – кандесартана в сравнении с плацебо. Следует отметить, что в группе плацебо для достижения целевого АД у подавляющего большинства (84%) применялись различные антигипертензивные препараты как в монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ. В исследовании приняло участие 4964 пожилых пациента в возрасте от 70 до 89 лет. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,7 года. За исследуемый период первое крупное сердечно-сосудистое событие произошло у 242 пациентов с кандесартаном и у 268 контрольных пациентов: отношение риска на фоне приема кандесартана составило 10,9% (95% ДИ -6,0-25,1; $p=0,19$). В группе кандесартана статистически значимо была ниже частота нефатального инсульта – на 27,8% (95% ДИ 1,3-47,2; $p=0,04$), а также всех случаев инсульта (фатального и нефатального) – на 23,6% (95% ДИ -0,7 до 42,1; $p=0,056$). Также очень важное значение имеет тот факт, что в группе кандесартана реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с развитием нежелательных явлений (различия между группами оказались статистически значимы). Исследование SCOPE наглядно

продемонстрировало, что у пожилых пациентов с АГ, несмотря на небольшую разницу в снижении АД, антигипертензивное лечение на основе кандесартана обеспечивает снижение риска инсульта по сравнению с другими схемами антигипертензивной терапии [30].

Хронологический возраст не всегда соответствует биологическому возрасту и не учитывает наличие так называемой «хрупкости» и независимости (англ. – independent) пожилого пациента, что может влиять на переносимость препаратов, снижающих АД. Все вышеперечисленные рекомендации по пороговым значениям для начала лечения АГ относятся к независимым пожилым пациентам, потому что «хрупкие» и зависимые пожилые пациенты с АГ были исключены из абсолютного большинства РКИ [2, 21]. Тем не менее, недавнее исследование когорты пожилых пациентов из общей популяции (в том числе «хрупких» пожилых пациентов) показало, что более высокая приверженность приема АГТ ассоциировалась с уменьшением риска кардиоваскулярных событий и смертности, даже когда возраст составлял >85 лет (в среднем 90 лет) [2, 32]. Поэтому только возраст никогда не должен быть препятствием для назначения АГТ, так как высокий уровень АД является важным фактором риска даже в самых старших возрастных группах. Пороговые значения АД для начала АГТ и диапазон целевых значений АД, представленные в рекомендациях ESH/ESC (2018) для пациентов разного возраста, суммированы в табл. 1 [2].

Таким образом, для пожилых пациентов старше 65 лет, но моложе 80 лет начало медикаментозной АГТ приходится на уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст., независимо от наличия сопутствующих заболеваний [2]. Исключения составляют пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, для таких пациентов, возможно, начало АГТ при высоком нормальном САД (т.е. при САД 130-140 мм рт.ст.), если они относятся к группе пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. При хорошей переносимости для всех пациентов старше 65 лет, но моложе 80 лет целевые уровни САД составляют 130-139 мм рт.ст., причем, не ниже 130 мм рт.ст., а целевые уровни ДАД составляют 70-79 мм рт.ст. [2].

Для очень пожилых пациентов в возрасте 80 лет и старше цифры САД для старта АГТ выше, и составляют ≥ 160 мм рт.ст., в то время как уровень ДАД для начала АГТ остается тем же (≥ 90 мм рт.ст.) [2]. Также, как и для возрастной группы 65-79 лет, целевые уровни САД на фоне АГТ должны стремиться к значению 130-139 мм рт.ст., но не ниже 130 мм рт.ст., а целевые уровни ДАД составляют 70-79 мм рт.ст. [2].

Хочется отметить, что решение о начале терапии и достижении целевых значений АД для пожилых и

очень пожилых пациентов, по-видимому, требует коррекции у пациентов с наличием синдрома старческой астении. Принципы диагностики этого состояния будут изложены ниже в данной статье.

Не следует забывать о том, что у пожилых пациентов более вероятно наличие сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, атеросклероз и ортостатическая гипотензия, течение которых может ухудшиться при снижении АД. Пожилые пациенты чаще имеют коморбидные заболевания, что приводит к приему дополнительных лекарственных препаратов для их лечения, которые могут отрицательно взаимодействовать с антигипертензивными препаратами. Чаще всего нежелательные взаимодействия развиваются при применении следующих групп ЛС [32-34]: пероральные антикоагулянты, сердечные гликозиды, пероральные гипогликемические ЛС, теофиллин/эуфиллин, противосудорожные лекарственные средства, цитостатики, антидепрессанты, нейролептики. Для поиска информации о межлекарственном взаимодействии можно воспользоваться онлайн-сервисами: справочника «Регистр лекарственных средств» www.rlsnet.ru (Взаимодействие лекарств); www.reference.medscape.com (Drug Interaction Checker); www.drugs.com (Interactions checker; функционирует при поддержке FDA, регулярно обновляется, доступен бесплатно) и другие, с помощью которых можно не только прогнозировать межлекарственные взаимодействия, но и получить практические рекомендации по их профилактике, в том числе «у постели больного». Межлекарственные взаимодействия могут обуславливать, с одной стороны, развитие нежелательных побочных реакций, а с другой – неэффективность фармакотерапии. Поэтому для предотвращения нежелательных клинических последствий от приема нескольких лекарственных препаратов для лечения коморбидных заболеваний у пожилых пациентов крайне необходимо своевременное распознавание таких нежелательных взаимодействий [34].

Для подавляющего большинства пациентов с АГ, в том числе, для пожилых, руководящие принципы ESH/ESC (2018) рекомендуют старт с комбинированной АГТ (2 антигипертензивных препарата) в виде фиксированной комбинации. Если нет особых показаний, по мнению европейских экспертов наиболее предпочтительны комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) в сочетании с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками или антагонистами кальция. Исключения составляют очень пожилые пациенты (>80 лет) и пожилые пациенты старше 65 лет с наличием синдрома «хрупкости» (синдрома старческой астении), для них рекомендована

антигипертензивная монотерапия [2, 35-37]. В случае использования у пожилых пациентов комбинированной АГТ рекомендуется назначать выбранные препараты в минимально эффективных дозах.

В новых рекомендациях ESH/ESC (2018) [2] были также представлены особенности ведения пожилых пациентов с АГ:

- обязательное выявление у пожилых пациентов синдрома старческой астении («хрупких» пациентов), и определение степени независимости их от посторонней помощи [2];

- следует внимательно следить за возможным появлением ортостатической гипотензии у всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом суточного мониторирования АД [2];

- если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и альфа-блокаторов из-за того, что их применение ассоциировано с повышенным риском падений [2, 38, 39];

- следует чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и выявления возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек [2];

- АД следует снижать до уровня САД 130-139 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст., если эти цифры АД переносятся пациентом, однако избегать значений САД < 130 мм рт.ст. [2]

Основной акцент в лечении АГ у пожилого пациента заключается в тщательном мониторинге любых неблагоприятных побочных реакций антигипертензивных лекарственных средств, необходимо учитывать тот факт, что побочные эффекты у данной возрастной группы могут быть более частыми, чем сообщается в рандомизированных клинических исследованиях.

Одним из неблагоприятных побочных реакций АГТ является ортостатическая гипотензия (ОГ). Распространенность ОГ варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия ряда сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без АГ до 50% и более у лиц старше 75 лет с мультиморбидной патологией [40-45]. ОГ классифицируют на первичную (например, при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви и т.д.) и вторичную (например, при сахарном диабете и т.д., в том числе, ятрогенная) [46]. Среди вторичных форм наиболее частым вариантом является ОГ, связанная с приемом лекарственных препаратов [47, 48], причем ее распространенность увеличивается с возрастом [40, 47, 48]. Многие лекарственные средства, используемые не только для лечения АГ, но и для бо-

лезни Паркинсона, или симптомов недержания мочи могут обуславливать развитие ОГ, которая может сопровождаться симптомами, а может быть бессимптомной. В настоящее время известно, что ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [49-51], смерти или госпитализации в связи с ишемической болезнью сердца [50, 52] и сердечной недостаточностью [51], она ассоциируется со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий [53] и повышенным риском развития инсульта [50, 54, 55], а также может способствовать развитию когнитивных нарушений [56-59] и деменции [60]. Показано, что у лиц с наличием ОГ наблюдается значительно более высокий риск развития хронической болезни почек и альбуминурии [61]. ОГ является одним из главных факторов риска падений у гериатрических пациентов. Представляет особый интерес тот факт, что в ряде исследований было выявлено, что основной причиной падений является именно лекарственно индуцированная ОГ [47, 62-64], особенно у пожилых людей [47].

Оценка когнитивных функций у пожилых больных представляется крайне важной, также при выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать влияние выбранных антигипертензивных препаратов [2], так как когнитивные функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [65].

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V) к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [66]: восприятие (гнозис), память, психомоторная функция (праксис), речь, внимание, управляющие функции, социальный интеллект.

В ряде исследований была продемонстрирована роль АГ как одного из ведущих факторов риска развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции [67-69]. Так, в the Göteborg Study [67] (период наблюдения – 10-15 лет) обнаружено, что наличие повышенного АД, как систолического, так и диастолического в возрасте 70 лет статистически значимо повышало риск развития деменции в возрасте 79-85 лет по сравнению с пациентами, у которых на исходном визите были зарегистрированы нормальные значения АД. В то же время согласно результатам мета-анализа [70] определенные антигипертензивные препараты из класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) спо-

способны улучшать когнитивные функции: БРА оказались статистически значимо лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с диуретиками ($p=0,04$), бета-адреноблокаторами ($p=0,01$) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента ($p=0,04$); при их сравнении с антагонистами кальция отмечена сходная тенденция ($p=0,06$).

В выше цитируемом исследовании SCOPE проводилась оценка влияния АГТ на когнитивные функции участников [71]. С этой целью использовали опросник MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса). 2070 пациентов имели исходно низкие когнитивные функции (24-28 баллов по MMSE), у остальных 2867 больных отмечен их высокий уровень (28-30 баллов). В целом по группе статистически значимого снижения частоты развития когнитивных расстройств на фоне лечения кандесартаном по сравнению с группой «плацебо» не установлено. Однако в подгруппе пациентов с исходно низкими когнитивными функциями на фоне лечения кандесартаном (средний период наблюдения 3,7 года) обнаружены менее выраженное их снижение, чем в группе плацебо (различие средних значений 0,49; 95% ДИ 0,02-0,97; $p=0,04$), что убедительно свидетельствует в пользу того, что АГТ, основанная на кандесартане, замедляет прогрессирование когнитивных нарушений у пожилых пациентов с АГ.

Синдром старческой астении

Старческая астенция (в англоязычной литературе frailty – «хрупкость») – гериатрический синдром (ГС), характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [72]. Синдром старческой астении (СА) может быть потенциально обратим, и в значительной степени влияет на тактику ведения пожилого пациента. Определенные признаки, такие как непреднамеренное снижение веса на 4,5 и более кг за предшествующий год, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности являются наиболее значимыми маркерами наличия синдрома СА. Развитию синдрома СА предшествует преастения, для которой характерно наличие отдельных признаков СА, недостаточных для постановки диагноза СА [72]. Синдром СА не является неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант [72, 73]. Термины «синдром старческой астении» и «хрупкость» в русскоязычной литературе используются как синонимы.

По данным зарубежных исследований распространенность СА среди проживающих дома людей 65 лет и старше в среднем составляет около 10,7 %, а преастении – 41,6 % [72, 74]. Распространенность СА увеличивается с возрастом, достигая среди лиц 85 лет и старше 26,1 %. Синдром СА достоверно чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. В домах престарелых распространенность СА достигает 52,3% [72, 75]. Среди амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше в Москве распространенность СА в зависимости от подхода к ее определению составляет от 4,2 до 8,9%, а преастении – от 45,8 до 61,3% [72].

Специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России подготовлены методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией [72], в которых подробно рассмотрены определение, диагностика, лечение и профилактика прогрессирования данного синдрома. Очень важным является разработанный алгоритм диагностики синдрома старческой астении у пациентов старше 60 лет.

Пациентам, имеющим один или несколько признаков, которые могут указывать на наличие синдрома СА, необходимо проводить опрос по шкале «Возраст не помеха», результат которого оценивает врач. Семь вопросов позволяют выявить наиболее распространенные гериатрические синдромы: клинические проявления саркопении, когнитивные нарушения, расстройства настроения, недержание мочи, недоедание, нарушение походки и равновесия, снижение слуха и зрения [72, 76, 77]:

- 1) Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? Да/Нет
- 2) Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха? Да/Нет
- 3) Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением? Да/Нет
- 4) Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? Да/Нет
- 5) Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? Да/Нет
- 6) Страдаете ли Вы недержанием мочи? Да/Нет
- 7) Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет) Да/Нет

За каждый положительный ответ на вопрос пациент набирает 1 балл, за отрицательный ответ – 0 баллов, следовательно, максимальное число набранных баллов по опроснику – 7.

На консультацию к врачу-гериатру направляются пациенты, набравшие по данной шкале 5 и более баллов. Пациентам, набравшим 3-4 балла, для уточнения

наличия синдрома СА проводится «краткая батарея тестов физической активности». В случае, если пациент набрал 0-2 балла, но врач подозревает наличие синдрома СА (например, у пациента с тяжелыми когнитивными нарушениями), а также в случае, если врач сомневается в наличии синдрома СА при результате 5 и более баллов (например, у пациента с депрессией), также может быть дополнительно проведена «краткая батарея тестов физической активности» [72], включающая в себя тесты на оценку равновесия, скорости ходьбы на расстоянии 4 метра и 5-тикратный подъем со стула без помощи рук. Оценка результата основана на данных о риске развития зависимости от посторонней помощи и смертности [72, 78, 79].

Комплексная гериатрическая оценка позволяет количественно оценить накопленные дефициты в физическом, функциональном, когнитивном, психологическом и социальном статусе пациента и определить индекс «хрупкости». Индекс «хрупкости» по данным комплексной гериатрической оценки более точно определяет состояние пациента и более чувствителен к изменениям [72, 80, 81]. Поэтому даже в отсутствие возможности проведения комплексной оценки междисциплинарной гериатрической командой ведение пациента с синдромом СА должно быть основано на целостном подходе к оценке его потребностей. Такой подход важно реализовывать не только при консультировании пациента врачом-гериатром, но и при ведении его врачом-терапевтом участковым, семейным врачом и врачами-специалистами (кардиолог, невролог и т.д.) [72].

Согласно европейским рекомендациям 2018 г. при наличии синдрома «хрупкости» (синдрома старческой астении) пожилым пациентам рекомендуется антигипертензивная монотерапия [2]. В данной ситуации наиболее предпочтительными препаратами представляются БРА в связи с идеальной переносимостью (количество побочных эффектов равно плацебо), низкой частотой развития ортостатической гипотензии, положительном влиянии на когнитивные функции.

Вместе с тем наиболее выраженное снижение риска развития когнитивных нарушений и инсульта будет иметь место на фоне применения тех представителей БРА, которые обладают мощным и длительным (в течение суток и более) антигипертензивным эффектом, поскольку это необходимо для контроля повышенного АД в ранние утренние часы. Избыточные подъемы АД в первые часы после пробуждения являются предиктором развития инсульта, а также других осложнений АГ [82-84]. Данным требованиям отвечает кандесартан, поскольку он имеет уникальные фармакокинетические свойства, обеспечивающие продолжительность действия более 30 ч [85]. Особенностью кандесартана является прочное необратимое связывание с рецеп-

торами ангиотензина II первого типа (АТ1-рецепторами): у кандесартана показатели диссоциации ($t_{1/2}$) с АТ1-рецепторами высоки и превосходят таковые значения у других представителей класса БРА и их активных метаболитов [86-89]. Так, в экспериментальных исследованиях выявлено, что среди БРА сродство (аффинность) к АТ1-рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > EXP3 174 (активный метаболит лозартана) > валсартан > ирбесартан > лозартан [87]. Эта особенность обуславливает мощный и пролонгированный антигипертензивный ответ при применении кандесартана, что выделяет его среди БРА. У кандесартана выявлена минимальная скорость диссоциации от рецептора: (кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3 174 > валсартан > ирбесартан > лозартан) [85-89]. Считается, что прочная связь кандесартана с рецептором опосредуется большим числом связей между лигандом и АТ1-рецептором: у кандесартана описано 4 сайта связывания, у валсартана – 3 сайта, у лозартана – только 2 [89]. Указанные фармакокинетические особенности кандесартана обуславливают сверхдлительность его действия (до 36 ч), что является важнейшей клинической характеристикой [85].

В этой связи представляют особый интерес результаты проспективного открытого рандомизированного исследования DOHSAM (Domestic Observation of Heart rate and Systemic Arterial blood pressure in the Morning) [90], которое состояло из двух протоколов. В первый протокол были отобраны пациенты с уровнем АД в утренние часы более 135/85 мм рт.ст., которые ранее либо не принимали никаких антигипертензивных препаратов, либо получали кандесартан. Эти пациенты были разделены на 2 группы: в первой больным назначили амлодипин 2,5 мг/день (n=22), во второй – кандесартан 4 мг/сут (n=36). В результате было выявлено, что уровень утреннего АД статистически значимо снизился в группе кандесартана по сравнению с группой амлодипина через 9 и 12 мес наблюдения. Согласно второму протоколу пациентам с избыточным утренним подъемом АД, которые ранее принимали другие БРА (n=50), а именно, валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, меняли схему лечения на кандесартан в дозе 8 мг/сут. Замена других БРА (кроме олмесартана) на кандесартан обеспечила статистически значимое снижение утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 мес терапии [90].

Заключение

Таким образом, лечение АГ у пожилых и очень пожилых пациентов имеет ряд особенностей и должно основываться на определении исходного состояния здоровья, диагностики синдрома СА и степени зависимости от посторонней помощи, учитывать состоя-

ние когнитивных функций и влияние на них антигипертензивных препаратов, а также способности переносить лечение. Европейские эксперты (ESH/ESC) в рекомендациях 2018 г. определили цифры АД для начала АГТ у пожилых пациентов как $\geq 140/90$ мм рт.ст., а для очень пожилых пациентов – $\geq 160/90$ мм рт.ст. Целевые значения АД на фоне АГТ в обеих группах пациентов одинаковы, и должны находиться в пределах $\geq 130-139/70-79$ мм рт.ст. при хорошей их переносимости, а нижняя граница безопасного снижения АД заявлена как $130/70$ мм рт.ст. В рекомендациях указано, что решение о начале терапии и целевых значениях АД, возможно, будет нуждаться в коррекции у

пожилых пациентов с синдромом СА. Для большинства пациентов показаны преимущества фиксированных комбинаций в качестве стартовой АГТ, однако для лечения АГ у очень пожилых пациентов (старше 80 лет) и пожилых пациентов старше 65 лет с наличием синдрома СА рекомендована монотерапия.

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

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

References / Литература

1. Trubin V., Nikolaeva N., Paleeva M., Gavidifattova S. The elderly population of Russia: problems and prospects. *Social Bulletin*. 2016;5:3-45. (In Russ.) [Трубин В., Николаева Н., Палеева М., Гавдифатова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы. *Социальный Бюллетень*. 2016;5:3-45].
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Foy A.J., Mandrola J.M. Heavy Heart: The economic burden of heart disease in the United States Now and in the future. *Prim Care*. 2018;45(1):17-24. doi:10.1016/j.pop.2017.11.002.
4. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
5. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al., PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
6. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
7. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
8. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235-50. doi:10.1093/ehjcvp/pvx019.
9. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74:1246-54. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1658.
10. Rovio S.P., Pahkala K., Nevalainen J., et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.060.
11. Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H., et al, MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60:1117-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.
12. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20:338-41. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.08.004.
13. Lawes C.M., Rodgers A., Bennett D.A., et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21:707-16. doi:10.1097/01.hjh.0000052492.18130.07.
14. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100:354-60.
15. Williams B., Lindholm L.H., Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371:19-2221. doi:10.1016/S0140-6736(08)60804-1.
16. Domanski M., Mitchell G., Pfeffer M., et al, MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-2683.
17. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:243-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
18. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
19. Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D., Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014;100:317-23. doi:10.1136/heartjnl-2013-304111.
20. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34. doi:10.1097/HJH.0b013e32832832aa6b5.
21. Benetos A., Bulpitt C.J., Petrovic M., et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
22. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
23. Forette F., Seux M-L., Staessen J.A., et al.; Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-52.
24. Lonn E.M., Bosch J., Lopez-Jaramillo P., et al., HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-20. doi:10.1056/NEJMoa1600175.
25. Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28-36. doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
26. Beckett N., Peters R., Leonetti G., et al., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. 2014;32:1478-87. doi:10.1097/HJH.0000000000000195.
27. Carlberg B. What do we know about the risks of stopping antihypertensive treatment? *J Hypertens* 2014;32:1400-1. doi:10.1097/HJH.0000000000000200.
28. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
29. Peters R., Beckett N., Forette F., et al.; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683-9. doi:10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
30. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D., et al.; Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1175-80. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.034.
31. Corrao G., Rea F., Monzio Compagnoni M., et al. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens*. 2017;35:1432-41. doi:10.1097/HJH.0000000000001323.
32. Kukes V.G., ed. *Clinical pharmacology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.) [Кукес В. Г., ред. *Клиническая фармакология*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2008].
33. Pertsev I.M., ed. *The interaction of drugs and the effectiveness of pharmacotherapy. Reference manual for doctors and pharmacists*. Kharkov: Publishing House "Megapolis"; 2002. (In Russ.) [Перцев И.М., ред. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов*. Харьков: ИД «Мегapolis»; 2002].
34. Sychev D.A. *Polypharmacy in clinical practice: problems and solutions. A manual for doctors*. St. Petersburg: TSOP Profession; 2016. (In Russ.) [Сычев Д.А. *Полипрагматизм в клинической практике: проблемы и решения. Учебное пособие для врачей*. Санкт-Петербург: ЦОП Профессия; 2016].
35. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., et al., British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986. doi:10.1161/JAHA.117.006986.

36. Corrao G., Parodi A., Zamboni A., et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28:1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
37. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
38. Corrao G., Mazzola P., Monzio Compagnoni M., et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging.* 2015;32:927-36.
39. Kjeldsen S.E., Stenehjem A., Os I., et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press.* 2016;25:333-6.
40. Montastruc J., Laborie I., Bagheri H., Senard M. Drug-Induced Orthostatic Hypotension: A Five-Year Experience in a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Clin Drug Invest.* 1997;14(1):61-5.
41. Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E., et al. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. *Hypertension.* 1992;19(6 Pt 1):508-19.
42. Fedorowski A., Burri P., Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009;27(5):976-82.
43. Riih a I., Luutonen S., Piha J., et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med.* 1995;155(9):930-5.
44. Lagro J., Laurensen N.C., Schalk B.W., et al. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens.* 2012;30(6):1195-202. doi:10.1097/HJH.0b013e328352b9fd.
45. Poon I.O., Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173-8. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
46. Goldstein D.S., Robertson D., Esler M., et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med.* 2002;137(9):753-63.
47. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging.* 1995;6:219-28.
48. Hugues F., Munera Y., Le Jeune C. Drug-induced orthostatic hypotension. *Rev Med Interne.* 1992;13:465-70.
49. Masaki K.H., Schatz I.J., Burchfiel C.M., et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998;98(21):2290-5.
50. Verwoert G.C., Mattace-Raso F.U., Hofman A., et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1816-20. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x.
51. Fleg J.L., Evans G.W., Margolis K.L., et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD Blood Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension.* 2016;68(4):888-95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07474.
52. Fedorowski A., Hedblad B., Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(7):537-46. doi:10.1007/s10654-011-9578-1.
53. Ricci F., Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36:1609-17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093.
54. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J., et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke.* 2000;31(10):2307-13.
55. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996;27(9):1479-86.
56. Elmstahl S., Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Gode Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993-2002. doi:10.2147/CLIA.S72316.
57. Sonnesyn H., Nilsen D.W., Rongve A., et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):307-13. doi:10.1159/000247586.
58. Mehrabian S., Duron E., Labouree F., et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):45-8. doi:10.1016/j.jns.2010.08.056.
59. Frewen J., Finucane C., Savva G.M., et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):878-85. doi:10.1093/gerona/glt171.
60. Wolters F.J., Mattace-Raso F.U., Koudstaal P.J., et al. and Heart Brain Connection Collaborative Research Group Orthostatic Hypotension and the Long-Term Risk of Dementia: A Population-Based Study. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002143. doi:10.1371/journal.pmed.1002143.
61. Franceschini N., Rose K.M., Astor B.C., et al. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension.* 2010;56(6):1054-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156380.
62. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
63. Craig G. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J.* 1994;70:638-42.
64. Zia A., Kamaruzzaman S.B., Tan M.P. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med.* 2015;127:186-93. doi:10.1080/00325481.2015.996505.
65. Lokshina A.B., Zakharov B.B. Cognitive impairment in clinical practice. *Vrach.* 2009;4:21-5. (In Russ.) [Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. *Врач.* 2009;4:21-5].
66. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013.
67. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347(9009):1141-1145.
68. Elias P.K., D'Agostino R.B., Elias M.F., Wolf P.A. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res.* 1995;21(4):393-417. doi:10.1080/03610739508253992.
69. Singh-Manoux A., Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(12):1308-15. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.03.016.
70. Marpillat N.L., Macquin-Mavier I., Tropeano A.-I., et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of Hypertension.* 2013;31(6):1073-82. doi:10.1038/hr.2014.33.
71. Skoog I., Lithell H., Hansson L., et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens.* 2005;18(8):1052-9. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.02.013.
72. Clinical guidelines. Senile asthenia. Russian Association of Gerontologists and Geriatrics (2018). [Cited by October 10, 2014]. Available at: http://aggr.ru/images/Doc/Asteniya_recomend.pdf (In Russ.) [Клинические рекомендации Старческая астения. Российская ассоциация геронтологов и гериастров (2018). [Цитировано 10.10.2018]. Доступно на: http://aggr.ru/images/Doc/Asteniya_recomend.pdf].
73. Clegg A., Young J., Iliffe S., et al. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
74. Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., et al. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
75. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(11):940-95. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.025.
76. Brown M., Sinacore D.R., Ehsani A.A., et al. Low-Intensity Exercise as a Modifier of Physical Frailty in Older Adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(7):960-65.
77. Chandler J.M., Duncan P.W., Kochersberger G., Studenski S. Is Lower Extremity Strength Gain Associated with Improvement in Physical Performance and Disability in Frail, Community-Dwelling Elders? *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(1):24-30.
78. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94.
79. Guralnik J.M., Ferrucci L., Simonsick E.M., et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332(9):556-61. doi:10.1056/NEJM199503023320902.
80. Izquierdo M., LusaCadore E. Muscle Power Training in the Institutionalized Frail: A New Approach to Counteracting Functional Declines and Very Late-Life Disability. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1385-90. doi:10.1185/03007995.2014.908175.
81. Gill T.M., Baker D.I., Gottschalk M., et al. A Program to Prevent Functional Decline in Physically Frail, Elderly Persons Who Live at Home. *New Engl J Med.* 2002;347(14):1068-74. doi:10.1056/NEJMoa020423.
82. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):801-6.
83. Elliott W.J. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke.* 1998;29(5):992-6.
84. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56(5):765-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
85. Lacourciere Y., Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients. A placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens.* 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
86. Vanderheyden P.M.L., Fierens F.L.P., De Backer J.P., et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors. *Br J Pharmacol.* 1999;126(4):1057-65. doi:10.1038/sj.bjp.0702398.
87. Le M.T., De Backer J.P., Hunyady L., et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol.* 2005;513(1-2):35-45. doi:10.1016/j.ejphar.2005.02.029.
88. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):237-43. doi:10.1016/j.mce.2008.06.006.
89. Bhuiyan M.A., Ishiguro M., Hossain M., et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci.* 2009;85(3,4):136-40. doi:10.1016/j.lfs.2009.05.001.
90. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N., et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press.* 2013;22(Suppl. 1):29-37. doi:10.3109/08037051.2013.757844.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Marina S. Cherniaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation

Об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Черняева Марина Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы

Дмитрий Александрович Напалков*, Анастасия Андреевна Соколова,
Мария Александровна Габитова, Луиза Насировна Уддин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр.4

В данной статье затрагиваются вопросы применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у наиболее уязвимой группы пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП): при высоком риске развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), а также у пожилых пациентов. Фокусируется внимание на сравнении эффективности и безопасности ПОАК, основанном на рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и данных реальной клинической практики (РКП). Показаны возможные причины различной интерпретации данных РКИ и РКП. Представлены результаты применения сниженных доз ПОАК как по данным РКИ, так и различных ретроспективных исследований и регистров. Приводятся данные собственного 13-месячного наблюдения за пожилыми (старше 75 лет) с высоким риском развития ТЭО (CHA₂DS₂-VASc – 4,5 балла) на фоне приема ривароксабана. Была продемонстрирована хорошая эффективность и безопасность препарата как в сниженной, так и в полной дозе: за время наблюдения было зафиксировано лишь 2 малых кровотечения, ни одного большого кровотечения (по критериям ISTH) и ни одного тромбоэмболического осложнения. Таким образом, даже самых сложных пациентов с ФП можно безопасно и эффективно вести на прямых антикоагулянтах, не забывая о необходимости комплексного подхода и обязательной коррекции модифицируемых факторов риска.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сложные пациенты, пожилые пациенты, ривароксабан, варфарин.

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А., Уддин Л.Н. Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):785-789. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789

Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable

Dmitry A. Napalkov*, Anastasiya A. Sokolova, Mariia A. Gabitova, Luisa N. Uddin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435, Russia

This article affects the problems of using NOAC in the most defenseless groups of patients with atrial fibrillation: those who have high bleeding and high thromboembolic risk and elderly. The focus is on comparison of effectiveness and safety of NOACs based on randomized clinical trials (RCT) and real-world data (RWD). The possible reasons for the different interpretation of the data of the RCT and the RWD are shown. Use of NOAC in reduced doses prescribing according to RCT and RWD are shown. Our own 13-month observation of patients 75 years and older with very high thromboembolic risk (CHA₂DS₂-VASc – 4,5 points) on rivaroxaban therapy are presented. Good efficacy and safety of full and reduced doses of rivaroxaban were demonstrated: only 2 episodes of small bleedings and no large bleedings (ISTH criteria) were detected as well as no thromboembolic events. Thus, even difficult patients with AF and comorbidity may be safely and effectively treated with NOACs taking into consideration integrated approach and correction of modifiable risk factors.

Keywords: atrial fibrillation, difficult patients, elderly, rivaroxaban, warfarin.

For citation: Napalkov D.A., Sokolova A.A., Gabitova M.A., Uddin L.N. Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):785-789. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789

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

Введение

За последние 5-7 лет число пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих пероральные антикоагулянты, существенно возросло. Большое количество исследований, образовательных меро-

приятий, статей в медицинских журналах по данной теме свидетельствуют о непреложном факте: без приема антикоагулянтов пациенты чаще подвержены развитию инсультов и системных эмболий. В то же время ни один из врачей не хочет нести ответственность за кровотечение, развившееся на фоне назначенного им препарата. Из-за желания сделать свою терапию максимально безопасной, кардиологичес-

Received / Поступила: 02.10.2018

Accepted / Принята в печать: 03.10.2018

кий мир двинулся в трех направлениях: 1) синтез специфических антидотов к антикоагулянтам; 2) попытка понять, какой из имеющихся антикоагулянтов самый безопасный и 3) кто входит в группу риска кровотечений на антикоагулянтах, и как этот риск минимизировать.

Антидоты к прямым оральным антикоагулянтам

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) зарегистрировало антидот к дабигатрану – идаруцизумаб и антидот к Ха фактору (андексанет-альфа), другие (например, ципарантаг) находятся на различных фазах клинических исследований. Хотя появление антидотов и будет хорошей «подушкой безопасности» для врачей, воспользоваться препаратом из-за развития больших кровотечений, по-видимому, придется довольно редко, потому что даже в ключевых клинических исследованиях реальная частота серьезных кровотечений на прямых оральных антикоагулянтах (ПОАК – дабигатран, ривароксабан, апиксабан), когда можно было подумать о необходимости использования антидота, была крайне низкой: если представить себе 100 пациентов, принимающих антикоагулянты в течение 1 года, то на каждом из изучавшихся ПОАК было зарегистрировано всего по 2 больших кровотечения (от 1,9 на апиксабана в исследовании ARISTOTLE до 2,25 на ривароксабана в исследовании ROCKET AF). Всего 2 больших кровотечения на 100 пациентов, которые лечатся в течение года – это клинически ничтожно. К тому же, реальная практика тех времен была иной: ПОАК в исследованиях назначались дополнительно к антиагрегантам, чаще – к ацетилсалициловой кислоте (АСК), реже – к клопидогрелу и даже комбинации АСК+клопидогрел; ARISTOTLE – 30,9%; ROCKET AF – 36,5%; RE-LY – 39,8% от общего числа пациентов – каждому третьему, а то и чаще. Это, конечно же, несопоставимо с современными рекомендациями, согласно которым совместное назначение перорального антикоагулянта и антиагреганта у пациентов с ФП на ограниченный период времени (1 мес-1 год) рассматривается только после планового чрескожного вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях или острого коронарного синдрома (ОКС) [1-3]. Таким образом, нам представляется, что появление антидотов к пероральным антикоагулянтам в России – это ожидаемое событие, но оно вряд ли будет оказывать реальное влияние на выбор антикоагулянта в клинической практике. Однако для отделений реанимации, хирургических и травматологических стационаров наличие антидота может дать возможность быстро

нейтрализовать его действие перед экстренной операцией и спасти жизнь больного, не опасаясь фатального кровотечения.

Сравнение прямых оральных антикоагулянтов между собой

Как известно, многоцентровых рандомизированных исследований по непосредственному сравнению разных представителей класса ПОАК между собой не проводилось, и таковых не предвидится. Долгое время, задаваясь вопросом, какой ПОАК эффективней и безопасней, кардиологическое сообщество прибегало к различному математическому моделированию. В частности, наличие варфарина в качестве препарата сравнения во всех ключевых исследованиях позволило в огромном числе проводить мета-анализы, непрямые сравнения и использовать метод propensity score, «выравнивающий» различия между пациентами. В дальнейшем для получения статистических данных были вовлечены большие базы страховых компаний (Medicare, USMarketScan и др.), которые содержали информацию по пациентам с ФП и их истории болезни, в частности, госпитализациям по поводу инсультов и кровотечений. На каком-то этапе у интересующихся исследованиями врачей возникло разочарование: в статьях, зачастую с похожим названием, делались совершенно противоположные выводы о том, какой препарат лучше выбирать с позиции эффективности и безопасности. Своего рода промежуточный вывод на эту тему сделал в своей аналитической статье «Сложности в сравнении прямых оральных антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий», опубликованной в 2017 г. в журнале Eurorace, его главный редактор, британский профессор и известный кардиолог J. Samm с соавт. [4]. Авторы признают тот факт, что даже идеально выполненные сетевые мета-анализы исследований с ПОАК имеют ряд существенных ограничений, не позволяющих сделать достоверные выводы. В частности, это касается различного дизайна исследований, несопоставимых популяций пациентов и несопадающих конечных точек.

Так, например, в дизайне исследований ROCKET AF (с ривароксабаном) и ARISTOTLE (с апиксабаном) было запланировано уменьшение дозы препарата исходно при нарушенной функции почек, а в исследовании RE-LY (с дабигатраном) такой возможности не было. При этом сниженная доза (15 мг) ривароксабана назначалась при снижении клиренса креатинина менее 50 мл/мин, а поводом для снижения дозы апиксабана (до 2,5 мг 2 р/д) было наличие двух из трех критериев: повышенный уровень креатинина, вес менее 60 кг и возраст более 80 лет). Если проанализи-

зировать соотношение пациентов, получивших в исследованиях максимальную и сниженную дозу препаратов, то для дабигатрана это будет 1:1 (150 мг 2 р/д против 110 мг 2 р/д), для ривароксабана – 4:1 (20 мг против 15 мг), а для апиксабана – 19:1 (5 мг 2 р/д против 2,5 мг 2 р/д). Такие различия в дизайнах могли повлиять на эффективность и безопасность проводимой антикоагулянтной терапии.

Существенным различием в популяциях, включенных в ключевые исследования, был также и различный процент пациентов с постоянной и пароксизмальной формой ФП. Несмотря на противоречивые данные, в ряде работ было показано, что при постоянной форме ФП частота тромбоэмболических событий статистически значимо больше, чем при пароксизмальной форме, в то же время ни в инструкции по применению препаратов, ни в рекомендациях форма ФП не определяет принцип выбора и назначения орального антикоагулянта [5]. Наименьший процент пациентов с постоянной формой ФП был в группах дабигатрана (67-68%), в сравнении с ривароксабаном (81%) и апиксабаном (85%). Точно так же следует отметить, что в исследовании ROCKET AF (с ривароксабаном) включались пациенты, имеющие более высокий риск тромбоэмболических осложнений (средний балл по «старой» шкале CHADS₂ – 3,5), в то время как в исследования RE-LY (с дабигатраном) и ARISTOTLE (с апиксабаном) включались пациенты с меньшим количеством коморбидностей (CHADS₂ – 2,1). Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, составляли более половины популяции исследования ROCKET AF – 55%, в то время как только пятая часть от общего числа пациентов в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE обладали таким анамнезом. Аналогичным образом и пациентов с хронической сердечной недостаточностью было достоверно больше в исследовании с ривароксабаном (около 62,5%) в сравнении с ARISTOTLE (35,5%) и RE-LY (32,0%). Кроме того, в данных исследованиях когорты пациентов исходно имели различный риск геморрагических событий. Наибольшее число пациентов с 3 баллами и выше по шкале HAS-BLED (высокий риск кровотечений) было в исследовании ROCKET AF (с ривароксабаном) – 62%, а в других исследованиях таких пациентов было существенно меньше: в ARISTOTLE (с апиксабаном) – 23% и в RE-LY (с дабигатраном) – 10% [6-8].

В связи с этими серьезными различиями в дизайне и характеристике больных многочисленные мета-анализы, построенные на данных результатах, не вполне корректны, т.к. по правилам проведения мета-анализов они должны включать исследования с повторяющимся, однотипным дизайном и сопоставимые популяции пациентов. По их результатам без тени со-

мнения можно сделать вывод только о том, что ПОАК как класс превосходит варфарин по балансу «эффективность/безопасность».

Появившиеся данные реальной клинической практики (РКП) являются дополнением к рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) с позиции более «приземленной» в отношении реальных условий здравоохранения, а также менее «отобранных» пациентов с учетом критериев включения и не включения. Существенным ограничением данных РКП является ретроспективный характер сбора информации, неоднозначность трактовки состоявшихся событий (инсультов или кровотечений), а также возможность спекуляции статистической выборкой (например, включение годичных, 2-годичных или 3-годичных данных в зависимости от того, в каком случае получают статистически значимые различия). Таким образом, данные РКП все же рекомендуется анализировать достаточно критично, не умаляя того факта, что они продемонстрировали сопоставимую эффективность ПОАК в реальной жизни при меньшем числе кровотечений в сравнении с данными, полученными в ключевых исследованиях с антикоагулянтами.

Уязвимые пациенты, имеющие высокий риск развития геморрагических осложнений, определялись, прежде всего, при большом числе баллов по шкале HAS-BLED (3 и более). Дальнейшее изучение этого вопроса позволило выяснить, что данная шкала не в полной мере предсказательна для пациентов, получающих ПОАК (это и не удивительно, т.к. она была разработана и валидизирована для антагонистов витамина К). При проведении многофакторного анализа базы данных Министерства обороны США S. Тамауо и соавт., помимо ряда хорошо известных факторов риска кровотечений (пожилой возраст, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, транзиторная ишемическая атака в анамнезе), выявили целый дополнительный спектр ассоциированных состояний, не входивших ранее в шкалу HAS-BLED. Так, анемия, сердечная недостаточность и наличие верифицированного сосудистого заболевания в разы повышали риск пациента получить большое кровотечение [9]. Таким образом, математическое моделирование, основанное на данных РКП, позволило выявить дополнительные факторы риска развития больших кровотечений, которые прежде так детально не обсуждались.

Неадекватно заниженные дозы антикоагулянтов в реальной практике

Еще одна серьезная проблема, о которой в свете борьбы за отсутствие кровотечений на фоне приема антикоагулянтов периодически забывают – это их эффективность в плане профилактики инсульта и си-

темных эмболий. Работая с уязвимыми, по мнению врачей, пациентами, часто приходится сталкиваться с назначением неадекватно заниженных доз ПОАК. При этом мы уже отмечали, что наиболее широко (на всех пациентах без ограничений) была изучена сниженная (110 мг 2 р/д) доза дабигатрана, в то время как ривароксабан и апиксабан назначались в сниженных дозах при заранее оговоренных условиях (см. выше).

В нашем собственном небольшом (n=92) регистре ПОАК [10] сниженную дозу дабигатрана получали 39% пациентов, ривароксабана – 21% пациентов, а апиксабана – 54% пациентов. Если вновь вернуться к проценту пациентов, получавших сниженные дозы ПОАК в ключевых исследованиях, то для дабигатрана и ривароксабана пропорции были сопоставимыми, а число пациентов, получающих сниженные дозы апиксабана, было в разы выше. Тем не менее, за 2-2,5 года наблюдения у пациентов не было зафиксировано ни одного тромбоэмболического осложнения. Но если бы наш регистр включал существенно большее число пациентов, могло ли это повлиять на результаты?

На данный вопрос отчасти отвечает ретроспективный анализ большой американской базы данных X. Yao и соавт. [11]. Из 13392 пациентов с ФП у 13,3% дозы пероральных антикоагулянтов были необоснованно занижены: в данной когорте больных это привело к повышению риска инсульта в 4,87 раза в группе неадекватно сниженной дозировки апиксабана (2,5 мг 2 р/д), но было отмечено сохранение эффективности ривароксабана (15 мг 1 р/д) и дабигатрана (110 мг 2 р/д) даже при их неадекватном снижении.

Огромное когортное датское исследование, объединившее 3 регистра, позволило ответить на вопрос о влиянии сниженных доз ПОАК на прогноз пациентов с ФП. В него были включены 4400 пациентов на апиксабана (2,5 мг 2 р/д), 8875 пациентов на дабигатране (110 мг 2 р/д) и 3476 на ривароксабана (15 мг 1 р/д); группу сравнения составили 38893 пациента на варфарине. В данном исследовании на фоне терапии сниженными дозами апиксабана была отмечена тенденция к более высокому риску тромбоэмболических осложнений, что не отмечалось у пациентов на дабигатране и ривароксабана. Кроме того, только сниженная доза ривароксабана (назначенная по инструкции или уменьшенная по личному

решению врача) оказалась лучше варфарина как в общей когорте пациентов, так и у лиц старше 80 лет [12].

В нашем собственном исследовании (М.А. Габитова, А.А. Соколова, Д.А. Напалков) мы уже больше года (13 мес) ведем наблюдение за 29 пациентами старше 75 лет (средний возраст – 79,5 лет), получающих терапию ривароксабаном для профилактики тромбоэмболических событий на фоне ФП. 17 пациентов (58,6%) получают сниженную дозу ривароксабана (15 мг 1 р/д) из-за сниженного менее 50 мл/мин клиренса креатинина. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет 4,5, по шкале HAS-BLED – 2. Таким образом, в данной группе пациенты имеют очень высокий риск тромбоэмболий и умеренный риск кровотечений. За время наблюдения у пациентов было зафиксировано 2 малых кровотечения, не потребовавших даже пропуска дозы препарата, ни одного большого кровотечения (по критериям ISTH) и ни одного тромбоэмболического осложнения.

Заключение

Таким образом, даже самых сложных пациентов с ФП можно безопасно и эффективно вести на прямых оральных антикоагулянтах, не забывая о необходимости комплексного подхода и обязательной коррекции модифицируемых факторов риска. Нам представляется, что в настоящее время не должен ставиться вопрос о том, какой из ПОАК лучше. Необходимо учиться грамотно работать со всеми ПОАК, а выбор препарата для каждого из пациентов останется в рамках личных предпочтений и интуиции врача, базирующихся на клинико-демографических характеристиках пациентов и данных доказательной медицины.

Конфликт интересов: Д.А. Напалков – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer, Pfizer и Takeda; А.А. Соколова – лекции и исследовательская работа для компании Boehringer Ingelheim, лекции для компаний Bayer и Takeda.

Disclosures: D.A. Napalkov – lectures and researches for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer, Pfizer and Takeda. A.A. Sokolova – lectures and researches for Boehringer Ingelheim, lectures for Bayer and Takeda.

References / Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
3. 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:10.1056/NEJMoa1107039.
4. Camm A.J., Fox K.A.A., Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace.* 2018;20(1):1-11. doi:10.1093/eurpace/eux086.
5. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Likhnygina Y., et al. ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J.* 2015;36:288-96. doi:10.1093/eurheartj/ehu359.
6. Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellcamp A.S., et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban or Warfarin. *JACC.* 2015;66(21):2271-81. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
7. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1749-58. doi:10.1016/S0140-6736(12)60986-6.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG, et al. Balancing the Benefits and Risks of 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Atrial Fibrillation. *JACC.* 2013;62(10):900-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.042.
9. Tamayo S.G., Simeone J.C., Nordstrom B.L., et al. Risk factors for major bleeding in rivaroxaban users with atrial fibrillation. *J Am Coll Card.* 2016;10(68):1143-9. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.028.
10. (In Russ.) [Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Наблюдение за пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: длительное эффективное и безопасное применение антикоагулянтов. *Фарматека.* 2016;6(319):45-50].
11. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779-90. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
12. Nielsen P.B., Skjoth F., Sogaard M., et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017;356:j510. doi:10.1136/bmj.j510.

About the Authors:

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Mariia A. Gabitova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Luisa N. Uddin – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Габитова Мария Александровна – аспирант, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Уддин Луиза Насировна – аспирант кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов в Мюнхене: научные исследования в помощь практической медицине

Сергей Юрьевич Марцевич*

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

Статья посвящена обсуждению основных новостей с очередного конгресса Европейского общества кардиологов, проходившего в Мюнхене с 25 по 29 августа 2018 г. Рассматриваются результаты только что закончившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ). Представленные на конгрессе РКИ в основном были посвящены не новым лекарственным препаратам, а особенностям применения уже известных, что явилось важным именно для клинической практики.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, рандомизированные клинические исследования, клиническая практика.

Для цитирования: Марцевич С.Ю. Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов в Мюнхене: научные исследования в помощь практической медицине. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):790-794. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-790-794

News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Munich: Research to Help Practical Medicine

Sergey Yu. Martsevich*

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

The article is devoted to the discussion of the main news from the annual congress of the European Society of Cardiology (Munich, August 25-29, 2018). The results of just completed randomized clinical trials (RCTs) are reviewed. The RCTs presented at the congress were mainly devoted not to new drugs, but to the features of the use of already known drugs, which was important for clinical practice.

Keywords: European Society of Cardiology, randomized clinical trials, clinical practice.

For citation: Martsevich S.Y. News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Munich: Research to Help Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):790-794. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-790-794

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

С 25 по 29 августа 2018 г. в Мюнхене проходил очередной конгресс Европейского общества кардиологов (ESC), подтвердивший статус самого многочисленного медицинского форума в мире: в нем приняло участие 32850 делегатов из 156 стран мира. Среди всех конгрессов ESC конгресс в Мюнхене занял третье место по посещаемости.

Как обычно, наибольший интерес вызывали результаты только что закончившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ). Характерно, что представленные на конгрессе РКИ были посвящены в основном не новым лекарственным препаратам, а особенностям применения уже известных, давно использующихся в практической медицине лекарств. Вот почему результаты прошедшего конгресса единодушно рассматриваются как крайне важные именно для клинической практики. Остановимся на результатах наиболее существенных из них.

Сразу два РКИ были посвящены аспирину как препарату для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании ASCEND изучали роль аспирина и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в первичной профилактике ССО у больных с сахарным диабетом (СД) и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исследование было начато в 2005 г. За это время по результатам мета-анализов и наблюдательных исследований АСК была расценена не только как бесполезный для первичной профилактики у больных с СД, но и опасный препарат, ему в клинических рекомендациях по лечению СД был присвоен класс рекомендаций III (потенциально опасный препарат).

В исследование ASCEND было включено 15480 больных, которым с помощью рандомизации был назначен аспирин (100 мг/д), либо плацебо. Одновременно больных рандомизировали в группы, получающие ПНЖК, либо плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 7,4 года. Первичной конечной точкой (ПКТ) была смерть от ССО, развитие нефаталь-

Received / Поступила: 24.09.2018

Accepted / Принята в печать: 26.09.2018

ного инфаркта миокарда (ИМ), нефатального мозгового инсульта (МИ), транзиторной ишемической атаки (ТИА). ПКТ безопасности для аспирина было развитие любого серьезного кровотечения.

Исследование показало, что применение аспирина статистически значимо снижало риск развития ПКТ на 12%. При этом вероятность кровотечений на фоне применения аспирина возросла на 29% (в основном, за счет кровотечений из желудочно-кишечного тракта). Авторы сделали вывод, что польза от назначения аспирина больным с СД (которая раньше вообще отрицалась) полностью обесценивается высокой частотой побочных действий. Тем не менее, в обсуждении исследования отмечалось, что риск кровотечений на фоне терапии аспирином может быть снижен, поэтому окончательно отрицать роль аспирина при первичной профилактике у больных с СД преждевременно.

Назначение препарата ПНЖК, по данным исследования ASCEND, никак не повлияло на вероятность развития ПКТ. Это в очередной раз свидетельствует о бесполезности применения ПНЖК в целях первичной профилактики, по крайней мере в тех дозах, в которых они назначались в исследовании ASCEND и ряде других, относительно недавно закончившихся РКИ. Остается надеяться, что использование ПНЖК в больших дозах (такие исследования проводятся в настоящее время) даст лучший результат.

В исследовании ARRIVE также изучали профилактический эффект аспирина у 12546 больных без ССЗ, имеющих умеренный риск ССО. Основная группа получала аспирин в дозе 100 мг в кишечнорастворимой оболочке, контрольная группа получала плацебо. Средний период наблюдения составил 60 мес, эффект оценивали по времени до развития смерти от ССО, нефатальных ИМ или МИ, нестабильной стенокардии или ТИА. Анализ показал, что частота развития ПКТ была одинаковой в основной и контрольной группах (4,29% и 4,48%, соответственно). Кровотечения из желудочно-кишечного тракта возникали в 2 раза чаще при применении аспирина, чем при применении плацебо, хотя их абсолютный риск был небольшим (0,97% в группе аспирина и 0,46% в группе плацебо). При обсуждении результатов исследования было отмечено, что абсолютный риск развития ПКТ в исследовании ARRIVE оказался в 2 раза ниже ожидаемого, поэтому аспирин мог не проявить своего профилактического эффекта в полной мере. Несмотря на отрицательный в целом (в отношении аспирина) результат исследования, авторы, базируясь на результатах вторичных анализов, считают, что вопрос о целесообразности использования этого препарата в качестве первичной профилактики не закрыт. На практике он должен решаться в индивидуальном порядке, исходя из риска ССО.

Два РКИ были посвящены изучению эффективности применения новых оральных антикоагулянтов (ОАК) у тех категорий больных, где их эффективность ранее не была доказана. Наиболее значимым из этих РКИ было исследование COMMANDER-HF, в которое включили 5022 больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН; фракция выброса левого желудочка менее 40%), имеющих синусовый ритм на ЭКГ. Этим больным к стандартной (весьма интенсивной) терапии добавляли либо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д, либо плацебо. Оптимизм в отношении возможности ривароксабана улучшать исходы заболевания у таких больных дал вторичный анализ результатов исследований COMPASS и ATLAS ACS TIMI 51, в которых в подгруппах больных, имевших признаки сердечной недостаточности (правда, не столь выраженные, как у больных, включенных в исследование COMMANDER-HF), добавление к терапии ривароксабана продемонстрировало положительный эффект в отношении снижения риска ССО. Длительность наблюдения в исследовании COMMANDER-HF составила в среднем 21,1 мес. ПКТ были смерть от любых причин, либо развитие нефатальных ИМ или МИ. ПКТ безопасности было развитие либо фатального кровотечения, либо кровотечения, приведшего к существенному нарушению здоровья.

Анализ результатов не выявил никакого влияния ривароксабана на вероятность возникновения ПКТ (относительный риск=0,94, доверительный интервал 0,84-1,05). Следует отметить высокий абсолютный риск развития ПКТ в обеих группах больных (25,0% в группе ривароксабана и 26,2% в группе плацебо). Это свидетельствует о том, что в исследование включались очень тяжелые больные, с крайне неблагоприятным прогнозом жизни, который определялся, в первую очередь, наличием ХСН. Учитывая, что все они получали достаточно мощную современную лекарственную терапию, с нашей точки зрения трудно было рассчитывать на серьезное улучшение прогноза их жизни при добавлении к терапии антикоагулянта.

Эффективность ривароксабана изучали также в исследовании MARINER. Этот препарат назначали в качестве профилактики у выписанных после госпитализации больных, имеющих повышенный риск тромбообразования. Риск последнего оценивали с помощью специальной валидизированной шкалы, разработанной при анализе результатов регистра IMPROVE. Таким больным в рутинной практике антикоагулянты назначаются, как правило, лишь во время госпитализации. В исследовании MARINER в 671 центре (из 36 стран) было включено более чем 12000 больных, которым с помощью двойного слепого рандомизированного метода назначали в течение 4 мес либо ривароксабан в дозе 10-7,5 мг/д (в зависимости

от клиренса креатинина), либо плацебо. Анализ показал, что назначение ривароксабана не оказало существенного влияния на вероятность возникновения ПКТ, которая заключалась в возникновении нефатальной венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или смерти, связанной с ВТЭ. Во вторичном, заранее спланированном анализе удалось показать, что назначение ривароксабана снижало вероятность развития ВТЭ, сопровождающейся клиническими симптомами. Вероятность кровотечений была невысокой и достоверно не отличалась у больных, получавших и не получавших ривароксабан. Несмотря на общий отрицательный результат исследования, его авторы считают, что, учитывая продемонстрированную в нем безопасность применения ривароксабана, его целесообразно назначать тяжелым больным, имеющим высокий риск ВТЭ при выписке из стационара.

Исследование GLOBAL LEADERS – очередное исследование по применению двойной антиагрегантной терапии у больных после чрескожной коронарной ангиопластики и стентирования. В него были включены почти 16000 больных, которым выполнялись коронарные вмешательства по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) или стабильно протекающей ИБС. В исследование включались только больные, которым устанавливался биолимус-выделяющий стент. С помощью рандомизации больных разделяли на группы – основную, получавшую комбинацию аспирина и тикагрелора в течение 1 мес, а затем монотерапию тикагрелором в течение 23 мес (7980 больных), и контрольную, получавшую в течение 12 мес стандартную двойную антиагрегантную терапию – аспирин в сочетании с тикагрелором – для больных, перенесших ОКС, клопидогрел – для больных со стабильной ИБС, затем в течение 12 мес – монотерапию аспирином (7988 больных). Комбинированная ПКТ включала смерть от любых причин или Q-образующий ИМ. Вторичной конечной точкой было развитие выраженного или умеренного кровотечения.

Через 12 мес частота возникновения ПКТ была статистически значимо меньше в основной группе, чем в контрольной (1,95% и 2,47%, соответственно; относительный риск 0,79). Частота кровотечений существенно не различалась в основной и контрольной группах. Через 24 мес, однако, различия в частоте ПКТ стали статистически незначимыми. Авторы связали исчезновение эффекта тикагрелора через 24 мес с плохой приверженностью больных к приему этого препарата, зарегистрированной во время второго года наблюдения, предложив в связи с этим провести еще один анализ по методу «per protocol» (когда учитываются только те больные, которые реально получали изучаемый препарат, в данном случае – тикагрелор). Напомним, однако, что анализ РКИ с помощью такого

метода считается некорректным, о чем, кстати, говорилось на этом же конгрессе на специальном симпозиуме, посвященном трактовке результатов РКИ. Поэтому вопрос о возможности практического использования терапии, изученной в этом исследовании у больных основной группы, остается открытым, требуется проведение новых исследований, посвященных изучению этой проблемы.

В исследовании CAMELLIA-TIMI 61 изучали безопасность в отношении развития ССО и эффективность в отношении снижения массы тела препарата лоркасерина. В него включили 12000 больных с повышенной массой тела или ожирением, наличием подтвержденного ССЗ или СД. Исследование продолжалось в среднем 3,3 года. Лоркасерин в сравнении с плацебо не увеличивал вероятность ССО (6,1% и 6,2%, соответственно). У больных, принимавших лоркасерин, масса тела снизилась в среднем на 4,2 кг, у принимавших плацебо – на 1,4 кг, различие было высокозначимым. Побочные действия лоркасерина включали уже известные ранее головокружение, чувство усталости, головные боли, тошноту, а также повышенную вероятность выраженной гипогликемии. Авторы сделали вывод, что применение лоркасерина является в целом безопасным у больных ССЗ и может использоваться как дополнение к нелекарственным методам борьбы с ожирением. Отметим, что эффект лоркасерина в отношении снижения массы тела, зарегистрированный в исследовании CAMELLIA-TIMI, был относительно скромным, в настоящее время существуют препараты, обладающие более выраженным действием в отношении снижения массы тела, при этом также доказавшим свою безопасность в отношении развития ССО (например, лираглутид).

Из представленных результатов наблюдательных исследований, в первую очередь, регистров, привлек внимание очередной анализ данных регистра GARFIELD-AF, о котором рассказали профессора J. Camm и K. Fox. В рамках этого регистра у больных с высоким риском развития инсульта было проведено сравнение прогноза жизни больных, получавших и не получавших ОАК. Большинство больных, не получавших ОАК, принимали антиагреганты. Было показано, что прием ОАК ассоциировался с достоверно более низкими показателями общей смертности (относительный риск=0,83; доверительный интервал 0,75-0,93). По данным представленного анализа совместное применение ОАК и антиагрегантов приводило к повышению риска кровотечений и общей смертности и никак не влияло на риск возникновения МИ. Это позволило авторам сделать вывод о том, что совместное применение этих двух групп препаратов, как правило, не показано, если только к этому нет специальных показаний. Оценивая значимость полученных

результатов, напомним, что они были получены в неконтролируемом исследовании, и поэтому нельзя исключить вероятность ошибки.

Профессор Т. Jernberberg представил анализ данных шведского регистра SWEDENHEART. Этот уникальный национальный регистр позволяет оценивать характеристики, используемое лечение и исходы у всех больных, переносящих ИМ в Швеции. С 1995 по 2018 гг. в этот регистр был включен 371431 больной. Было отмечено, что в период с 1995 по 2009 гг. смертность в течение года после острого ИМ регулярно снижалась (с 25% до 15%). Это совпало с внедрением новых методов лечения и лекарственных препаратов (коронарная ангиопластика, двойная антиагрегантная терапия, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). В последующие 6-8 лет смертность перестала снижаться. Докладчик связал это с тем, что в последнее десятилетие не появилось каких-то новых, радикальных методов лечения этого заболевания, и отметил насущную потребность в их создании.

В целом ряде симпозиумов обсуждались актуальные и спорные вопросы кардиологии и лекарственной терапии ССЗ. В первую очередь отметим симпозиум, посвященный приверженности больных к назначенной врачом терапии – проблеме, неизменно привлекающей внимание клиницистов все последние годы. В рамках упомянутого симпозиума неоднократно демонстрировалось, что плохая приверженность больных к назначенным врачом препаратам, потенциально влияющим на прогноз жизни больных, имеет самые негативные последствия, в частности, в отношении отдаленных результатов лечения. Было особо отмечено, что режим приема препарата сильно влияет на приверженность больных к лечению, в частности, по данным одного из исследований, доля больных, прекративших прием новых ОАК, назначаемых 2 р/сут, составила 18-27%, а при приеме новых ОАК, назначаемых 1 р/сут – всего 8%.

Впервые за много лет на конгрессе ESC был проведен симпозиум, посвященный проблеме взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков. В течение последних лет считалось, что актуальность этой проблемы уменьшилась, это связывали с повышением качества производства дженериков и методов оценки их фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности с оригинальными препаратами. Докладчики сосредоточили свое внимание на эквивалентности дженериков оригинальным препаратам, используемых для лечения ХСН. Было отмечено, что в опубликованном в 2016 г. мета-анализе по сравнению эквивалентности оригинальных препаратов и дженериков, в котором не было продемонстрировано статистически значимых различий между ними в клинической эффективности, почти не фигурировали ис-

следования с препаратами для лечения ХСН. Было выражено опасение, правда, не подкрепленное реальными доказательствами, что в ряде случаев дженерики, применяющиеся для лечения ХСН, не в полной мере соответствуют оригинальным препаратам, соответственно, замена оригинального препарата на дженерик может привести к потере эффективности и безопасности терапии. Был приведен ряд примеров, когда регулирующие органы, в частности FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) при текущих проверках выявляли те или иные нарушения, допущенные при производстве лекарственных препаратов. Одним из примеров может служить недавно выявленное присутствие в субстанции валсартана, используемой при производстве ряда дженериков, канцерогенного вещества. Было высказано мнение, что наилучшим вариантом дженерика является так называемый авторизованный дженерик, т.е. дженерик, выпущенный компанией – владельцем оригинального препарата или по ее лицензии.

Большой интерес вызвала лекция Е. Braunwald, которая называлась «Кардиология в ближайшие 10 лет – мои прогнозы, и как подготовиться к ним» [к ним]. Легендарный профессор-кардиолог напомнил, что ИБС остается главной причиной смертности практически во всех развитых странах мира. Он обозначил три основных направления, которые, с его точки зрения, должны развиваться в ближайшие 10 лет и обеспечить прогресс в своевременном выявлении и лечении ИБС. Во-первых, это улучшение неинвазивной диагностики ИБС и отказ от рутинного проведения инвазивной коронароангиографии. Необходимы неинвазивные методы, которые позволяли бы выявлять не только размер, но и характер атеросклеротических бляшек, их стабильность и риск тромбообразования. Во-вторых, внедрение в клиническую практику методов генетического тестирования, которые позволяли бы идентифицировать больных с высоким риском развития ИБС и были бы надежным дополнением к существующим факторам риска при анализе вероятности возникновения ССЗ. В-третьих, это создание новых препаратов, способных влиять на нарушения липидного обмена, более совершенных, чем ингибиторы PCSK9, которые можно было бы назначать 1 или 2 р/год и, таким образом, предотвращать развитие атеросклероза. В настоящее время разработан препарат инклизипан, который, по предварительным прогнозам, может назначаться 1 р/год и, возможно, сможет использоваться для профилактики ИБС.

В заключение еще раз отметим, что прошедший конгресс предоставил огромное количество материала для практической медицины, что, несомненно, будет учтено практическими врачами и найдёт отражение в последующих клинических рекомендациях, которые,

напомним, являются основным советчиком врача при принятии решений о медицинской помощи конкретным больным.

About the Author:

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Сведения об авторе:

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

80 лет профессору Ильдусу Анваровичу Латфуллину

23 октября 2018 г. исполнилось 80 лет отечественному кардиологу профессору Латфуллину Ильдусу Анваровичу.

Латфуллин Ильдус Анварович родился в 1938 г. в столице республики Татарстан, г. Казань. После завершения десятилетки в 1957 г. поступил на лечебный факультет Казанского медицинского института.

По окончании института в 1963 г. был рекомендован в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии №2, с которой и связал всю свою последующую профессиональную жизнь, пройдя путь от ординатора (затем поработал за рубежом) – ассистента – доцента и до зав. кафедрой, которой руководил 22 года. Начинал с неотложной терапии в 5-й городской больнице, где базировалась кафедра. Первые публикации были посвящены вопросам пульмонологии, в том числе, и кандидатская диссертация (1971 г.). В последующем И.А. Латфуллин развивал новую по тем временам специальность – кардиологию, он по праву считается одним из основателей современной неотложной кардиологической службы Казани и всего Татарстана. В 1985 г. защитил докторскую диссертацию по инфаркту миокарда. На новой клинической базе, практически не имевшей современного оборудования и лаборатории, когда молодые врачи не шли учиться в кардиологию (их пугали высокая заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца), ему удалось создать коллектив единомышленников и учеников, занимавшихся исследованием патогенеза атеросклероза, изысканиями новых методов лечения инфаркта миокарда, язвенной и гипертонической болезнью. Интенсивная научная работа способствовала подготовке научных кадров не только для Татарстана, но и для Чувашской и Марийской республик.

Ильдусом Анваровичем опубликовано более 400 работ, в том числе – монографии и учебные пособия. Лечебно-консультативная деятельность по оказанию помощи больным центральным районным больницам республики, особенно – в период становления завода КАМАЗ, совмещалась с большой общественной и административной работой в институте (председатель местного комитета профсоюза сотрудников, проректор по учебной работе, руководитель центрального мето-



дического совета) и в Минздраве республики (член координационного совета по совместной работе с органами практического здравоохранения). Ильдус Анварович 22 года был председателем Татарстанского филиала Всероссийского научного медицинского общества терапевтов, его деятельность была отмечена медалью им. С.П. Боткина – высшей наградой этого общества. И.А. Латфуллин – член специализированного совета по защите диссертаций, многие годы возглавлял кардиологическую службу города. Он – опытный и требовательный педагог, его лекции отличаются высоким профессионализмом и востребованы слушателями. Профессор И.А. Латфуллин – редкий по знаниям клиницист, душевный и отзывчивый человек, готовый всегда прийти на помощь. Он успешно продолжает трудовую деятельность на вновь созданной кафедре медицинской физики Казанского федерального университета, и здесь издал новые монографии: «Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, лечение)», «Основы поражающего действия ионизирующего излучения на организм человека», учебное пособие «Неотложная кардиология» в соавторстве с З.Ф. Ким, «Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение». И.А. Латфуллин является членом Редакционного совета журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

Многочисленные ученики и соратники поздравляют дорогого Ильдуса Анваровича Латфуллина со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейшей плодотворной работы на долгие годы. Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с большим удовольствием присоединяется к этим поздравлениям и пожеланиям.

К юбилею Михаила Михайловича Лукьянова

10 сентября 2018 г. исполнилось 60 лет Михаилу Михайловичу Лукьянову, руководителю отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России.

Михаил Михайлович Лукьянов окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова в 1982 г. После обучения в клинической ординатуре в течение 25 лет работал в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского под руководством академика РАН А.П. Голикова, где прошел путь от врача-кардиолога до старшего научного сотрудника отдела неотложной кардиологии. В этом институте прошло становление М.М. Лукьянова как клинициста и ученого. С 2008 по 2017 гг. – работа под руководством член-корреспондента РАН С.А. Бойцова, сначала в должности старшего научного сотрудника Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, а затем – ведущего научного сотрудника Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. С 2017 г. М.М. Лукьянов – руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины (НМИЦПМ) Минздрава России.

Он – автор и соавтор более 200 научных публикаций в российских и международных журналах, посвященных проблемам регистров сердечно-сосудистых заболеваний, мультиморбидности, артериальной гипертензии и гипертонических кризов, инфаркта миокарда, превентивной кардионеврологии, мониторинга артериального давления, изучения жесткости артерий, антиоксидантной терапии, оценки качества лечебно-профилактической помощи, влияния климатических, экологических и инфекционных факторов на смертность и заболеваемость населения.

В своей работе М.М. Лукьянов уделяет большое внимание представлению данных исследований, в которых он участвует, на форумах, конгрессах в различных регионах России, а также на международном



уровне. При его активном участии методология создания регистров сердечно-сосудистых заболеваний внедрена в ряде регионов нашей страны, где получены результаты высокой научной новизны и практической значимости.

В 1997 г. М.М. Лукьянов удостоен звания Лауреата премии мэрии г. Москвы в области здравоохранения и медицины, в 2007 г. награжден медалью «Лауреат Всероссийского выставочного центра» за научно-исследовательскую работу в области кардиологии. Он является членом Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов, Российского национального медицинского общества терапевтов, членом президиума Национального общества доказательной фармакотерапии, а также редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

Высококвалифицированный специалист в области научных исследований в кардиологии и опытный клиницист, М.М. Лукьянов пользуется заслуженным авторитетом у коллег в НМИЦПМ и других ведущих научных медицинских центрах различных регионов Российской Федерации.

Редакция и редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляют Михаила Михайловича Лукьянова с юбилеем, и желает ему крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в научной деятельности и клинической работе на благо российской кардиологии.

Received / Поступила: 12.10.2018

Accepted / Принята в печать: 12.10.2018

Байер зарегистрировал новое показание для применения ривароксабана у пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий на территории Европейского Союза и США

Пресс-релиз компании Байер

Received / Поступила: 08.10.2018

Accepted / Принята в печать: 16.10.2018

Европейская комиссия (ЕК) одобрила новое показание для применения прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/д в сочетании с 75-100 мг ацетилсалициловой кислоты один раз в день для профилактики атеротромботических событий у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или симптоматическим заболеванием периферических артерий (ЗПА) с высоким риском ишемических осложнений.

Разрешение основано на данных исследования III фазы COMPASS, которое продемонстрировало, что «сосудистая» доза ривароксабана (2,5 мг 2 р/д) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 р/д снижает суммарный риск значимых сердечно-сосудистых событий – инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24% по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг 1 р/д у пациентов с ИБС или ЗПА [1].

«Разрешение на использование ривароксабана для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний – это результат непрерывной работы Bayer на пути к инновациям, и мы рады, что теперь этот препарат будет доступен пациентам», – сказал доктор Йорг Мёллер, член исполнительного комитета дивизиона Pharmaceuticals Bayer AG и руководитель отдела исследований и разработок.

«Несмотря на достижения в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и ЗПА до сих пор остаются серьезными проблемами. Даже при существующих вариантах вторичной профилактики пациенты все равно подвержены высокому риску тромбозов, которые могут привести к потере трудоспособности, ампутации конечностей и смерти», – считает Джон Эйкельбум, доцент кафедры гематологии и тромбоэмболии медицинского факультета Университета Макмастера в Канаде. *«Одобрение данного комбинированного подхода с использованием «сосудистой» дозы антикоагулянта и антитромбоцитных средств дает врачам и пациентам шанс на более качественное лечение».*

Ривароксабан зарегистрирован в России по следующим показаниям:

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА
- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях
- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином.

Ривароксабан одобрен для применения по тем или иным перечисленным выше показаниям более чем в 125 странах. На сегодняшний день опыт применения ривароксабана накоплен более чем у 42 млн пациентов в мире*. Ривароксабан (торговое название Ксарелто®) был создан компанией Bayer, дальнейшее его изучение проводится совместно с компанией Janssen Research & Development.

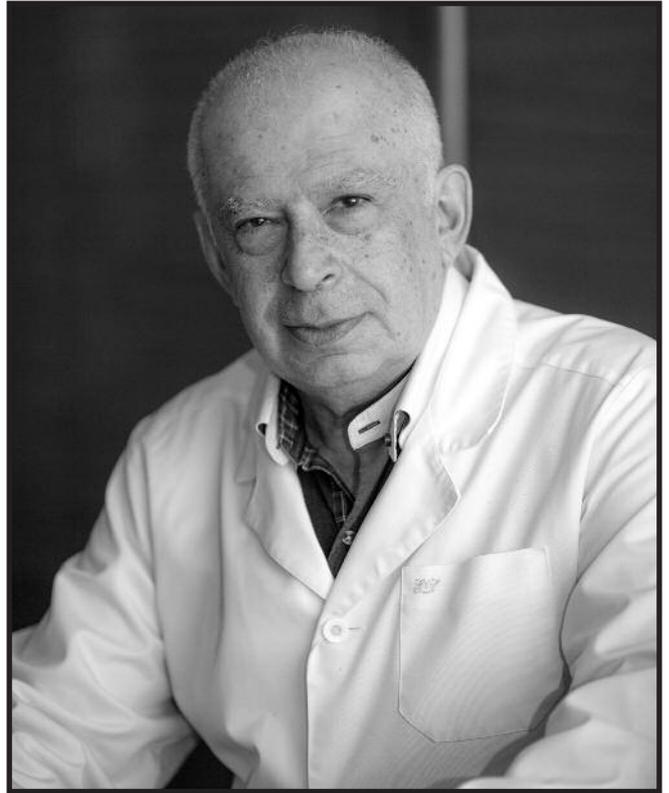
* Расчеты проводились на основе базы данных Quintiles IMS Health MIDAS Database: Quarterly Sales Q1 2018.

References / Литература

1. Eikelboom, JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. N Engl J Med 2017; 377:1319-1330.

Памяти профессора Павла Яковлевича Довгалеvского

25 августа 2018 г. на 71-м году жизни скончался известный ученый, талантливый педагог, директор Научно-исследовательского института (НИИ) кардиологии Саратовского Государственного медицинского университета (СГМУ) им. В.И. Разумовского, профессор, доктор медицинских наук Павел Яковлевич Довгалеvский.



Всю свою жизнь П.Я. Довгалеvский посвятил медицине, пройдя путь от врача Скорой помощи до директора Саратовского НИИ кардиологии (после реорганизации – НИИ кардиологии СГМУ).

П.Я. Довгалеvский стоял у истоков телемедицины в России. При его непосредственном участии и под его руководством были созданы дистанционные кардиологические центры. Профессором Довгалеvским и его учениками разработаны методы комплексной динамической оценки тяжести течения и прогнозирования инфаркта миокарда, проведено большое количество оригинальных исследований по диагностике и лечению заболеваний сердца.

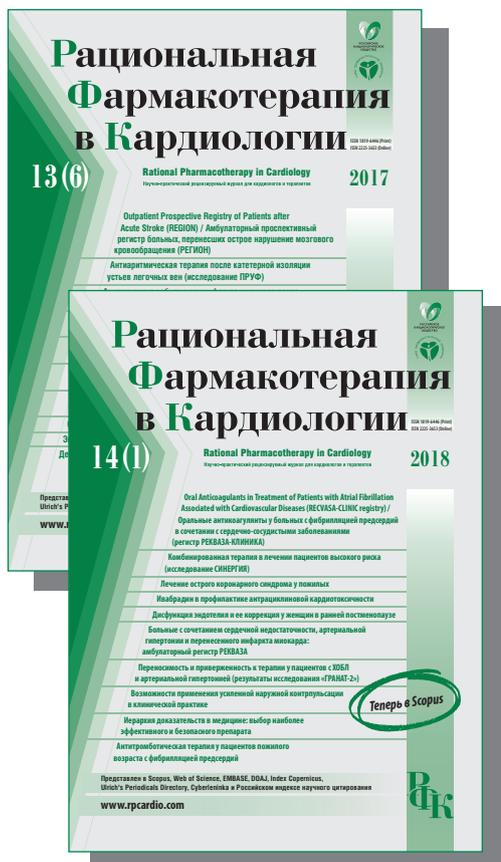
Профессор Довгалеvский – автор более 400 печатных работ (статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах, монографий, методических рекомендаций и т.д.), 12 изобретений. Под его руководством защищено более 50 кандидатских и докторских диссертаций.

П.Я. Довгалеvский являлся вице-президентом Российского кардиологического общества, членом правления Российского кардиологического общества, длительное время возглавлял Саратовское отделение Российского кардиологического общества.

За многолетнюю активную и плодотворную научную и общественную деятельность Российское кардиологическое общество присвоило Павлу Яковлевичу звание Почетного кардиолога, а Правительство Российской Федерации наградило Почетной грамотой.

Павел Яковлевич был не только ученым и педагогом, но и прекрасным врачом, которого любили и уважали пациенты.

Кончина Павла Яковлевича Довгалеvского – невосполнимая потеря для его родных, коллег, учеников и пациентов. Память о нем навсегда останется в наших сердцах.



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на первое полугодие 2019 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 первое полугодие 2019 г.
750 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ N7701 БАНКА ВТБ (ПАО)
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810345250000745

БИК 044525745

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

Кассир

2019



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



НИИ профилактической
медицины

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

Rational Pharmacotherapy in Cardiology
Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



- **6 выпусков в год**
- **Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики**
- **Двойное слепое 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**

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



www.rpcardio.com

РФК



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Генеральный спонсор – **MERCK** – Спонсор Навигации

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru

Аппарат для объемной сфигмографии VaSera VS-1500N

(Fukuda Denshi Co., Ltd., Япония)

современный аппарат для комплексной синхронной
многоканальной объемной сфигмографии с
компьютерной обработкой

Сфигмометр VaSera VS-1500N позволяет:

- **Оценивать жесткость артерий** по индексу “CAVI” и диагностировать субклинический атеросклероз
- **Диагностировать поражение сосудов** нижних конечностей (ЛПИ)
- **Определять нарушение кровотока** в периферических артериях ниже лодыжки (ППИ)
- **Синхронно измерять артериальное давление** на 4-х конечностях
- **Проводить динамическое наблюдение** за эффективностью терапии
- **Прогнозировать** развитие сердечно-сосудистых осложнений
- **Определять биологический возраст сосудов**



Все исследования выполняются неинвазивно, средним медицинским персоналом в течение 5 минут. CAVI – маркер истинной артериальной жесткости, не зависящий от влияния артериального давления.

Аппарат для объемной сфигмографии включен в Стандарт оснащения отделения функциональной диагностики, утвержденный приказом МЗ РФ от «26» декабря 2016 г. № 997н.

36

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов^{1,2}

Чтобы больше времени не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордисс®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензин II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина – препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению): часто – головноекружение, головная боль, слабость; часто – респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто – выраженное снижение АД; часто – нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордисс Н®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензин II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонидами; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокалькемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки, детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению): головокружение; гипертоническая, гипотоническая, гипонатриемия, гипокалькемия, головноекружение, вертиго; слабость; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S, et al. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiyu Y, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1):76–83. 3. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лиозартан, валсартан, телмисартан, омесартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H, et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. РЕКЛАМА. CAN-RU-00068-DOK-PHARM

