

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

14(6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2018



**Availability and Affordability of Cardiovascular Medicines
in the Russian Federation / Наличие и доступность препаратов
для лечения сердечно-сосудистых заболеваний
в Российской Федерации**

**Виды вариабельности АД у больных артериальной гипертонией
и хроническими болезнями нижних дыхательных путей**

**Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией
предсердий после инфаркта миокарда**

ХСН у больных ревматоидным артритом

**Сердечно-сосудистые заболевания и их лечение у больных,
перенесших ОНМК (Регистр РЕГИОН)**

Ингибиторы АПФ и риск развития рака легких

**Приверженность к терапии статинами пациентов высокого
и очень высокого сердечно-сосудистого риска (исследование ПРИОРИТЕТ)**

Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов

Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после ОКС

Специфические антитоды для прямых оральных антикоагулянтов

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



www.rpcardio.com

РФК

НОВИНКА!*



Современная терапия¹



Тройная эффективность
и безопасность²



Высокая приверженность²



Ко-Вамлосет

амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид
5/160/12,5, 10/160/12,5, 10/160/25 мг №30

**Победный сет
над гипертонией**

Показания к применению:³

- Артериальная гипертензия II и III степени.
- Пациенты, получающие терапию амлодипином, валсартаном и ГХТ в отдельных таблетках, могут быть переведены на терапию препаратом Ко-Вамлосет, который содержит те же дозы активных компонентов.
- При недостаточном контроле АД на фоне двойной комбинированной терапии (валсартан + ГХТ, амлодипин + валсартан, амлодипин + ГХТ) пациенты могут быть переведены на тройное комбинированное лечение препаратом Ко-Вамлосет в соответствующих дозах.

Способ применения и дозы:³

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект отмечается через 2 недели.

* В линейке препаратов торговой марки KRKA

Источники информации: 1. Данные ГРЛС июнь 2018. 2. G.Mancia 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). Journal of hypertension 2013; 31: 1281 - 1357. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Ко-Вамлосет.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

 **KRKA**

Выбирая антикоагулянт сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1, #}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*, **, †}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{2, †}



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{\$, 3, 4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{†, 5, 6}

^{*}В сравнении с варфарином; ^{**}Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥3 балла); [†]Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; [‡]При КлКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КлКр ≥50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д; [§]Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.
ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение

противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях*, головноекружение, головная боль, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины*), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* – регистрировались после больших ортопедических операций;
** – регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 12.02.2018. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 12.02.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018, 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

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-ЛПНВВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПНВП) 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: C10AX14. 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-ЛПНВВП) 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

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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2018; v.14, N 6

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

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» – 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ – 81306

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного
разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

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

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, Строминка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is supported by

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 декабря 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)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

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)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

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

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации
Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В., Капустина А.В., Дупляков Д.В., Малышева О.Г., Осипова И.В., Петричко Т.А., Кропанин Г.И., Касимов Р.А., Леон Д., McKee M. от имени участников исследования «Мониторинг наличия и доступности лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких регионах Российской Федерации»804

Различные виды variability артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей
Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д.816

Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности
Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И.826

Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертензией 1-2 степени
Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д.831

Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией и очень высоким сердечно-сосудистым риском
Кореннова О.Ю., Подольная С.П., Приходько Е.П., Турушева Е.А., Старинская С.Н., Братишко И.А., Друк И.В.840

Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа
Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В.846

Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения)
Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., Самакаев А.С., Шлык С.В.852

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: клинические рекомендации и реальная практика
Переверзева К.Г., Якушин С.С., Припадчева А.Э., Агальцова Н.П.858

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Продолжительная успешная сердечно-легочная реанимация с использованием тромболизиса у пациента с острым коронарным синдромом
Клейн Г.В., Чуксеев С.Е., Николаев М.А., Тимофеев А.А.864

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики
Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В.870

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН
Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Бойцов С.А.879

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Pharmacies in Six Regions of the Russian Federation
Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Kapustina A.V., Duplyakov D.V., Malysheva O.G., Osipova I.V., Petrichko T.A., Kropanin G.I., Kasimov R.A., Leon D., McKee M. on behalf of participants of the study "Monitoring the Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Several Regions of the Russian Federation"804

Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases
Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D.816

Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety
Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V., Chazov E.I.826

The Impact of Valsartan/Amlodipine Single-Pill Combination on Blood Pressure and Vascular Stiffness in Patients with Grade 1-2 Essential Arterial Hypertension
Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D.831

Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination of Amlodipine and Ramipril in Patients with Arterial Hypertension and Very High Cardiovascular Risk
Korenova O.Y., Podolnaya S.P., Prihodko E.P., Turusheva E.A., Starinskaya S.N., Bratishko I.A., Druk I.V.840

Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2
Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V.846

Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation)
Khaisheva L.A., Glova S.E., Suroedov V.A., Samakaev A.S., Shlyk S.V.852

Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation after Myocardial Infarction: Clinical Guidelines and Actual Practice
Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Pripadcheva A.E., Agaltsova N.P.858

NOTES FROM PRACTICE

Prolonged Successful Cardiopulmonary Resuscitation with Thrombolysis in a Patient with Acute Coronary Syndrome
Klein G.V., Chukseev S.E., Nikolaev M.A., Timofeev A.A.864

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part II): Difficulties of Diagnosis
Novikova D.S., Udachkina H.V., Kirillova I.G., Popkova T.V.870

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION
Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M., Vorobyev A.N., Zagrebelskiy A.V., Kozminsky A.N., Moseichuk K.A., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Okshina E.Yu., Kudryashov E.V., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Boytsov S.A.879



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ¹



Эффиент – антиагрегант нового поколения:

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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуются, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

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

– метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавиренсом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента CYP2C9. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H2-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел в грудном молоке. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

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

Побочные действия.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов).

Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные БЧЖ, требующие интродукции препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по TIMI.

Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

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

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

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

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

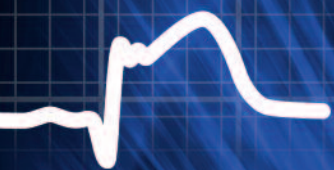
Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата класса P2Y₁₂ к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Номер регистрационного удостоверения:

Эффиент®
прасугрел таблетки



Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012г.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ**
- **ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС**
- **МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ**



Супраген®

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и риск развития рака легких – новые научные данные или очередной пример «псевдодоказательной» медицины? Марцевич С.Ю.	887
Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Благодатских С.В., Лерман О.В., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Пучиньян Н.Ф. от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ	891

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Сочетанное эндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома биорезорбируемыми скаффолдами и ангиопластика у пациента с критической ишемией нижней конечности – гибридное лечение в условиях многопрофильного стационара Загоруйко А.И., Колосов Р.В., Сидельников А.В., Коржева Ю.В., Колединский А.Г.	901
--	-----

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы Воробьева Н.М., Ткачева О.Н.	908
Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С.	917
Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES Карпов Ю.А.	922
Ингибиторы P2Y ₁₂ -рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: возможности прасугрела Воробьева Н.М.	935

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Специфические антидоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В.	944
Оценка <i>in vitro</i> сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р.	951

ЮБИЛЕИ

Александру Дмитриевичу Дееву – 75 лет	958
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Ситуация с валсартаном – комментарий С.А. Бойцова, главного внештатного специалиста кардиолога Минздрава России ЦФО, УФО, СФО, ДФО	959
Профессор С.А. Шальнова получила премию Scopus Awards Russia 2018 как один из наиболее цитируемых ученых Российской Федерации в категории «Здравоохранение»	960
VIII Международный форум кардиологов и терапевтов, 27-29 марта 2019, Москва Информационное письмо	961
Опубликованы результаты исследований COMMANDER HF и MARINER, в которых изучался ривароксабан Пресс-релиз компании Байер	962
Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2018 г.	963
Подписка на журнал	967

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer – New Scientific Evidences or Another Example of “Pseudo-Evidence” Medicine? Martsevich S.Yu.	887
Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study) Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Blagodatskikh S.V., Lerman O.V., Gomova T.A., Drozdetsky S.I., Skibitskiy V.V., Kudryashov E.A., Puchinyan N.F., on behalf of the working group of the observational study PRIORITY	891

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Combined Endovascular Treatment of Acute Coronary Syndrome with Bioresorbable Scaffolds and Angioplasty in Patient with Critical Lower Limb Ischemia – Hybrid Treatment in Multidisciplinary Hospital Zagorulko A.I., Kolosov R.V., Sidelnikov A.V., Korzheva Yu.V., Koledinsky A.G.	901
--	-----

POINT OF VIEW

Anticoagulant Therapy in “Fragile” Elderly Patients: Current State of the Problem Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N.	908
Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S.	917
The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial Karpov Y.A.	922
P2Y ₁₂ Receptor Inhibitors in the treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention: Possibilities of Prasugrel Vorobyeva N.M.	935

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulants in Life-Threatening Bleeding Sumarov A.B., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V.	944
Assessment of <i>in Vitro</i> Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R.	951

ANNIVERSARIES

Alexander D. Deev is 75	958
-------------------------------	-----

INFORMATION

The Situation with Valsartan – Commentary of S.A. Boytsov, Chief Cardiologist of Ministry of Health of Russia for the Central, Urals, Siberian and Far Eastern Federal Districts	959
Professor S.A. Shalnova Received the Scopus Awards Russia 2018 as One of the Most Cited Scientists of the Russian Federation in the Healthcare Category	960
VIII International Forum of Cardiology and Internal Medicine, 27-29 March 2019, Moscow Information letter	961
The Results of Rivaroxaban Studies COMMANDER HF and MARINER Were Published Bayer Company Press Release	962
Index of the Papers Published in the “Rational Pharmacotherapy in Cardiology” Journal in 2018	963
Subscription to the journal	967

Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Pharmacies in Six Regions of the Russian Federation

Asiia E. Imaeva^{1*}, Yulia A. Balanova¹, Anna V. Kontsevaya¹, Anna V. Kapustina¹, Dmitry V. Duplyakov², Olga H. Malysheva³, Irina V. Osipova⁴, Tatiana A. Petrichko⁵, Georgiy I. Kropanin⁶, Riza A. Kasimov⁷, David A. Leon^{8,9}, Martin McKee⁸ on behalf of participants of the study "Monitoring the Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Several Regions of the Russian Federation"

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

² Samara Regional Cardiology Clinic. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

³ Medical Information-Analytical Centre. Herzena ul. 49, Kirov, 610017 Russia

⁴ Altai State Medical University. Lenina prosp. 40, Barnaul, 656038 Russia

⁵ Postgraduate Institute for Public Health Workers. Krasnodarskaya ul. 9, Khabarovsk, 680009 Russia

⁶ Regional Center for Medical Prevention. Gubkina ul. 15V, Belgorod, 308033 Russia

⁷ Vologda Regional Center of Medical Preventive Care. Mira ul. 9, Vologda, 160000 Russia

⁸ London School of Hygiene and Tropical Medicine. Keppel Street, London WC1E 7HT, UK

⁹ The University of Tromsø – The Arctic University of Norway. Hansen Hansen Road 18, Tromsø, Norway

Participants of the study. **Barnaul:** Repkina T.V.; **Belgorod:** Murzina V.E.; **Vologda:** Afinogenova M.Yu., Kvasha T.V.; **Kirov:** Dolgikh S.L.; **London (UK):** Bates K.

Aim. To evaluate the availability and affordability of medicines used to treat of cardiovascular diseases (CVD) in several regions of the Russian Federation with different climatic, geographic, economic and demographic characteristics.

Material and methods. The study was conducted in 6 regional capitals, chosen to differ in geographically, economically, and demographically. In each city, 5 pharmacies providing free medicines to certain categories of citizens (beneficiaries) and 5 private pharmacies serving anyone were selected at random. Medicine availability was assessed in all pharmacies, along with price only in the private pharmacies. Data were obtained for both original drug and appropriate generics. A list of 25 of the most frequently prescribed medicines for cardiovascular diseases was compiled.

Results. Some general findings emerged. With the existence of a generic drug, the original drug was not available in the pharmacy supplying beneficiaries. Diuretics, as well as some ACE inhibitors, are not available in a number of pharmacies for beneficiaries. Enalapril in most licensed pharmacies is represented by generics, lisinopril in a number of cities is represented by both the original drug and generics. The presence of sartans was much lower than ACE inhibitors. Bisoprolol was most common beta-blocker. Calcium antagonists: if amlodipine was present in all licensed pharmacies, at list as generic, then nifedipine was not available in many licensed pharmacies. Among antiplatelet agents, aspirin was available in most pharmacies, and clopidogrel was mostly represented by generics. As for statins, only simvastatin could be found in almost all pharmacies. When analyzing the cost of drugs in licensed pharmacies, it was found that drugs containing furosemide are the cheapest among generics – about 17 rubles. The most expensive treatment with generics of rosuvastatin – about 4,374 rubles a month. The most expensive original medicine was also rosuvastatin – about 4,500 rubles for 30 tablets, the cheapest – the original drug of furosemide – about 35 rubles. On average, the cost of CVD treatment with major classes of drugs, including ACE inhibitor, beta-blocker, antiplatelet drug and statin, is 1,921.9 rubles per month.

Conclusion. The basic cardiovascular medicines were characterized by a relatively high availability in 6 regions of the Russian Federation included in the analysis both by the criterion of the availability of drugs and by the criterion of the minimum price.

Keywords: availability of medicines, affordability of medicines, treatment of cardiovascular diseases, pharmacies for beneficiaries, licensed pharmacies.

For citation: Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kontsevaya A.V., Kapustina A.V., Duplyakov D.V., Malysheva O.G., Osipova I.V., Petrichko T.A., Kropanin G.I., Kasimov R.A., Leon D.A., McKee M. on behalf of participants of the study "Monitoring the Availability and Affordability of Medicines for the Treatment of Cardiovascular Diseases in Several Regions of the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):804-815. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-804-815

Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации

Асия Эмверовна Имаева^{1*}, Юлия Андреевна Баланова¹, Анна Васильевна Концевая¹, Анна Владимировна Капустина¹, Дмитрий Викторович Дупляков², Ольга Герольдовна Малышева³, Ирина Владимировна Осипова⁴, Татьяна Алексеевна Петричко⁵, Георгий Иванович Кропанин⁶, Риза Ахмедзакиевич Касимов⁷, Дэвид Леон^{8,9}, Мартин МакКи⁸ от имени участников исследования «Мониторинг наличия и доступности лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких регионах Российской Федерации»

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

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер. Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

³ Медицинский информационно-аналитический центр. Россия, 610017, Киров, ул. Герцена, 49

⁴ Алтайский государственный медицинский университет. Россия, 656038, Барнаул, просп. Ленина, 40

⁵ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения. Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

⁶ Областной центр медицинской профилактики. Россия, 308033, Белгород, ул. Губкина, 15В

⁷ Вологодский областной центр медицинской профилактики. Россия, 160000, Вологда, ул. Мира, 9

⁸ Лондонская школа гигиены и тропической медицины. Великобритания, Лондон WC1E 7HT, Кэппел стрит

⁹ Университет Тромсё – Арктический университет Норвегии. Норвегия, Тромсё, Дорога Хансен Хансен 18,

Участники исследования. **Барнаул:** Репкина Т.В.; **Белгород:** Мурзина В.Е.; **Вологда:** Афиногенова М.Ю., Кваша Т.В.; **Киров:** Долгих С.Л.; **Лондон (Великобритания):** Bates K.

Цель. Оценить наличие и доступность лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нескольких регионах Российской Федерации (РФ) с различными климато-географическими, экономическими и демографическими характеристиками.

Материал и методы. Исследование было проведено в 6 административных центрах с различными климато-географическими, экономическими и демографическими характеристиками. Были отобраны 5 льготных аптек, предоставляющих некоторым категориям граждан бесплатные лекарственные препараты, а также 5 лицензируемых аптек, обслуживающих всех граждан, находящихся на территории данного субъекта РФ. При этом стоимость препаратов оценивалась только в лицензируемых аптеках. Были собраны данные об оригинальном препарате и о соответствующих дженериках в той же дозе, независимо от класса препарата или категории аптеки. Предварительно был сформирован список, состоящий из 25 лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Результаты. Анализ наличия препаратов показал общую закономерность – при существовании препарата-дженерика в льготной аптеке оригинальный препарат отсутствует. Диуретики, также как и некоторые ингибиторы АПФ, отсутствуют в ряде льготных аптек. Эналаприл в большинстве коммерческих аптек представлен дженериками, лизиноприл в ряде городов представлен как оригиналом, так и дженериками. Сартанов в наличии заметно меньше, чем ингибиторов АПФ. Из бета-адреноблокаторов чаще всего встречается бисопролол. Антагонисты кальция: если амлодипин присутствует во всех коммерческих аптеках как минимум в виде дженерика, то нифедипин – лишь в некоторых. Среди антиагрегантов аспирин имеется в наличии в большинстве аптек, а клопидогрел, в основном, представлен дженериками. Что касается статинов, то только симvastatin можно найти практически во всех аптеках. При анализе стоимости препаратов в коммерческих аптеках обнаружено, что среди препаратов-дженериков дешевле всего стоят препараты, содержащие фуросемид – около 17 руб. Дороже всего обойдется лечение препаратами-дженериками розувастатина – около 4374 руб в мес. Самым дорогим оригинальным препаратом также является розувастатин – около 4500 руб за 30 таблеток, самым дешевым – оригинальный препарат фуросемида – около 35 руб. В среднем стоимость лечения ССЗ основными классами препаратов, в том числе, ингибитором АПФ, бета-адреноблокатором, антиагрегантом и статином в мес составляет 1921,9 руб.

Заключение. Основные сердечно-сосудистые препараты характеризуются относительно высокой доступностью в 6-ти включенных в анализ регионах РФ как по критерию наличия препаратов, так и по критерию минимальной цены.

Ключевые слова: наличие препаратов, доступность препаратов, лечение сердечно-сосудистых заболеваний, льготные аптеки, коммерческие аптеки.

Для цитирования: Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В., Капустина А.В., Дупляков Д.В., Малышева О.Г., Осипова И.В., Петричко Т.А., Кропанин Г.И., Касимов Р.А., Леон Д., МакКи М. от имени участников исследования «Мониторинг наличия и доступности лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких регионах Российской Федерации». Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):804-815. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-804-815

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

Received / Поступила: 24.07.2018

Accepted / Принята в печать: 29.10.2018

The increase of life expectancy in the Russian Federation (RF) observed in recent decades is due to several factors, one of which is an increase in the survival rate of the elderly, due to a decrease in mortality from chronic noncommunicable diseases, especially from cardiovascular diseases (CVD) [1]. Nevertheless, the death rate in the RF is significantly higher in comparison with other countries with the same level of development [2].

Progress in reducing mortality reflects better diagnosis, treatment and control of major diseases such as arterial hypertension, heart failure and angina, as well as secondary prevention of coronary heart disease [3]. However, this progress varies, partly due to differences in the availability and affordability of drugs [4]. Affordability is the possibility to buy medicines by citizens who have no benefits.

State medical institutions in the RF provide free

Повышение ожидаемой продолжительности жизни в Российской Федерации (РФ), наблюдающееся в последние десятилетия, объясняется несколькими факторами, один из которых – повышение выживаемости пожилых людей, обусловленное снижением смертности от хронических неинфекционных болезней, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Тем не менее, показатель смертности в РФ значительно выше по сравнению с другими странами с таким же уровнем развития [2].

Исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что подобные изменения были связаны с лучшей диагностикой, лечением и контролем основных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и стенокардия, а также с проведением различных мер по вторичной профилактике ишемической болезни сердца [3]. Однако было обнаружено, что существуют большие различия в эффективности мер, направленных на борьбу с ССЗ, что отчасти связано с различиями

medical treatment to all patients but, once discharged, only some are entitled to free medications or at a 50% discount. Those eligible are defined in the Law from 1994. They include children in large families who are under a certain age (3 or 6 depending on family size), those receiving the minimum pension, invalids, veterans of the Great Patriotic War and other military operations, and those involved in the Chernobyl disaster. Entitlement extends to immediate family members. Since 2008, they can choose to receive free or subsidized medications or monetary benefits, under the "Supplementary Drug Provision" (DLO) program [5]. In practice, an increasing number of the 19 million potential beneficiaries choose the latter, so now less than 4 million people receive free drugs, for several reasons [6]. First, free and subsidized medicines are available only in certain pharmacies in specific medical institutions. Secondly, it is commonly believed that essential drugs are often unavailable in these pharmacies. Those choosing monetary compensation can thus obtain their medicines from private pharmacies, albeit at additional cost.

The aim of this study is to evaluate the availability and affordability of medicines used to treat cardiovascular diseases in six regions of the RF with different climatic, geographic, economic and demographic characteristics.

Material and methods

A list of 25 of the most commonly used cardiovascular medicines was compiled using several sources, including the "List of Essential Medicines" [7], the "Russian Register of Medicines" (<https://grls.rosminzdrav.ru>), and the "List of Vital and Essential Drugs for Medical Use for 2017" [8] and also rating of drugs published every month by independent companies [9] (Table 1).

The study to assess the availability and affordability of these medicines was conducted in 6 regions of the RF with different climatic, geographic, economic and demographic characteristics, according to a unified protocol developed by the World Health Organization (WHO) [10]. For this purpose, 1-2 regions were selected from 5 federal districts: Altai Territory (Siberian Federal District), Belgorod Region (Central Federal District), Vologda Region (North-Western Federal District), Kirov and Samara Regions (Volga Federal District), Khabarovsk Territory (Far Eastern Federal District). In each of the regions, the study was conducted in the administrative center: Barnaul, Belgorod, Vologda, Kirov, Samara, and Khabarovsk. In each region, the study was conducted by staff from selected medical organizations. Before the start

in доступности и наличии лекарственных препаратов [4]. Под доступностью следует понимать возможность приобретения препаратов за денежные средства гражданами, не относящимися к льготным категориям.

Государственные медицинские учреждения в РФ предоставляют бесплатное медикаментозное лечение пациентам, находящимся на стационарном лечении. Тем не менее, определенная категория граждан – льготная – после выписки из стационара в соответствии с Законом, принятым в 1994 г., должна быть обеспечена необходимыми препаратами на безвозмездной основе или со скидкой 50%. Льготниками являются дети из многодетных семей в возрасте до 3 лет или 6 лет, пенсионеры, получающие минимальную пенсию, инвалиды, участники Великой Отечественной Войны и других военных действий или ликвидаторы Чернобыльской катастрофы, при этом, льготы также получают их ближайшие родственники. Так, в РФ с 2008 г. до настоящего времени действует программа «Дополнительного лекарственного обеспечения» (ДЛО), которая децентрализовала закупку лекарственных средств для льготной категории граждан в регионах РФ. Эта категория граждан может выбрать либо бесплатное лекарственное обеспечение, либо денежную компенсацию [5]. На практике все большее число из 19 млн потенциальных льготников выбирают последнее, поэтому сейчас менее 4 млн человек получают бесплатные препараты [6]. Это может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, бесплатные и субсидируемые лекарственные средства доступны только в определенных аптеках в конкретных медицинских учреждениях. Во-вторых, по словам лиц, принадлежащих к льготной категории граждан, они выбирают денежную компенсацию из-за отсутствия необходимых препаратов в льготной аптеке, что требует более углубленного изучения.

Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка наличия и доступности лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких регионах РФ с различными климато-географическими, экономическими и демографическими характеристиками.

Материал и методы

На основании «Перечня основных лекарственных средств» [7], «Государственного реестра лекарственных средств» (<https://grls.rosminzdrav.ru>), «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г.» [8], а также рейтинга лекарств, публикуемого каждый мес независимыми экспертами [9], был сформирован список, состоящий из 25 лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (табл. 1).

Исследование по оценке доступности и наличию этих лекарственных средств было проведено в 6 регионах РФ с различными климато-географическими, экономическими и демографическими характеристиками согласно унифицированному протоколу, разработанному Всемир-

Table 1. List of drugs most often prescribed for cardiovascular disease

Таблица 1. Список препаратов, наиболее часто назначаемых при сердечно-сосудистых заболеваниях

Group of drugs / Группа препаратов	International non-proprietary name / Международное непатентованное наименование
Diuretics / Диуретики	Furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide, spironolactone
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы	Bisoprolol, atenolol, metoprolol (succinate), carvedilol, nebivolol
ACE inhibitors / Ингибиторы АПФ	Perindopril, enalapril, fosinopril, lisinopril
Calcium channel blockers / Блокаторы кальциевых каналов	Amlodipine, nifedipine
Angiotensin II antagonists / Антагонисты ангиотензина II	Losartan, valsartan, olmesartan
Antiplatelet drugs / Антиагреганты	Clopidogrel, ticagrelor, acetylsalicylic acid
Statins / Статины	Atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin
ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors Ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	

of the study, all participants underwent full-time and/or distance learning courses conducted by the staff from the National Medical Research Center for Preventive Medicine to standardize the collection of data into a specially developed Registration Form, and then data entry into the single database for analysis.

The study was conducted in pharmacies providing free medicines to welfare beneficiaries, as well as in licensed pharmacies serving all citizens who live on the territory of this subject of the RF. The cost of the medicines was assessed only in licensed pharmacies.

The 14 pharmacies in various districts from each center were selected: 5 for beneficiaries and 5 of licensed. Recognizing that any pharmacy was vulnerable to transient logistic problems, whereby patients would look in a neighboring outlet, 2 substitutes were identified in each of the categories, to be visited should the initial one lack >50% of the medicines on the list.

The researchers were provided with documentation on the availability and price of the studied drugs on the day of the visit. Data in all regions was collected in August 2017. The data was collected on the second week of the month on Wednesday or Thursday. The drug was considered as «available» if it could be purchased or obtained by the researcher in the selected pharmacy on the day of the visit without prior order or waiting. In licensed pharmacies the price was recorded in rubles for one pack regardless to the number and dosage of tablets. All evaluated drugs were in a single dosage form – in the form of tablets. At the same time, the presence of the studied drug in a different dosage, according to the protocol, was the exclusion criterion. In each pharmacy, data was collected on both the original drug and the generic equivalent, at the same dose. Some medicines are, however, only available in the RF in one of these forms.

ной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) [10]. Для этого в 5 федеральных округах были отобраны по 1-2 региона: Алтайский край (Сибирский федеральный округ), Белгородская область (Центральный федеральный округ), Вологодская область (Северо-западный федеральный округ), Кировская область (Приволжский федеральный округ), Самарская область (Приволжский федеральный округ), Хабаровский край (Дальневосточный федеральный округ). В каждом из регионов в исследование включен административный центр: Барнаул, Белгород, Вологда, Киров, Самара, Хабаровск. В каждом регионе исследование проводилось сотрудниками отобранных медицинских учреждений. Все участники перед началом исследования прошли очный и/или дистанционный курс обучения сотрудниками НМИЦ ПМ для стандартизации сбора и внесения данных в специально разработанную Регистрационную форму, а затем – в единую базу данных для анализа. Основное требование, предъявляемое к исследователям, – наличие образования не ниже среднего.

Исследование проводилось в льготных аптеках, предоставляющих некоторым категориям граждан бесплатные лекарственные препараты, а также в лицензируемых аптеках, обслуживающих всех граждан, находящихся на территории данного субъекта РФ. При этом стоимость препаратов оценивалась только в лицензируемых аптеках.

Для проведения исследования были отобраны по 14 аптек в различных районах в каждом из субъектов РФ:

5 аптечных организаций, участвующих в обеспечении льготных категорий граждан, расположенных в непосредственной близости от медицинских организаций (больниц, поликлиник и т.д.) в разных районах города;

2 аптечные организации, участвующие в обеспечении льготных категорий граждан, в качестве резервных на случай, если в выбранной аптечной организации доступно менее 50% препаратов из анализируемого перечня;

5 лицензируемых аптечных организаций, обслуживающих все категории граждан и расположенных также в непосредственной близости от выбранной ранее льготной аптеки;

It should be noted that, according to the changes in the Federal Law from December 22, 2014 N429-FZ "On Amendments to the Federal Law "On the Circulation of Medicines", from January 1, 2017 the concept «original medicinal drug» was replaced by the concept «reference drug», and the term "generic" was changed to "reproduced drug". However, in this study we use the terms "original drug" and "generic" that are more familiar to the medical community.

Statistical analysis was carried out using the statistical analysis and information delivery package – STATA (Data Analysis and Statistical Software) 14 version. In this paper we report standard descriptive statistics. The monthly cost of treatment was calculated by multiplying the cost for one tablet on the number of tablets per day by 30 days per month.

Results

If a pharmacy supplying beneficiaries had a generic medicine, the original drug was not available.

There were no diuretics in a number of pharmacies for beneficiaries, in licensed pharmacies the presence of indapamide was highest (Table 2). Among beta-blockers – the greatest availability was for bisoprolol, whereas nebivolol was absent in a number of licensed pharmacies, not all pharmacies have carvedilol. Among the ACE inhibitors, enalapril in most of licensed pharmacies was represented by generics, lisinopril in a number of cities was represented by both the original medicine and generics. Fosinopril and perindopril were not available in a number of pharmacies for beneficiaries, but in the licensed pharmacies the availability was noticeably lower. The presence of sartans was markedly lower than of ACE inhibitors – olmesartan and valsartan were absent in almost all pharmacies for beneficiaries and in a number of licensed pharmacies. Losartan was represented primarily by generics. Calcium antagonists: if amlodipine was present in all licensed pharmacies at list as generic, then nifedipine (there was no original drug) – only in some. Among antiplatelet agents, acetylsalicylic acid (there was no original drug) was absent in four of the five pharmacies for beneficiaries in Belgorod, and in three of ones in Khabarovsk. Clopidogrel in Kirov, Samara, Vologda was represented only by the generics, and there was practically no original drug of ticagrelor (generic drugs do not exist) in pharmacies. As for statins, the picture was not homogeneous – there was almost no fluvastatin (generic drugs do not exist), but atorvastatin and rosuvastatin were absent in a number of discount pharmacies. The greatest presence in this group was for simvastatin.

2 аптечные организации, обслуживающие все категории граждан, в качестве резервных на случай, если в выбранной аптечной организации доступно менее 50% препаратов из анализируемого перечня.

Исследователям была предоставлена документация по наличию и цене изучаемых препаратов на день визита. Данные во всех регионах были собраны в августе 2017 г. Для унификации подхода информация собиралась во вторую неделю мес в среду или четверг. Лекарственный препарат считался «в наличии» в случае, если он мог быть приобретен или получен исследователем в отобранной аптечной организации в день посещения без предварительного заказа или ожидания. В графе «цена медикамента» (для коммерческих аптек) была указана его полная стоимость в рублях и копейках за упаковку, независимо от количества таблеток в ней. Все оцениваемые лекарственные средства были в единой лекарственной форме – в виде таблеток. При этом наличие изучаемого препарата в другой дозировке, согласно протоколу, являлось критерием исключения. Были собраны данные об оригинальном препарате и о соответствующих «дженериках» в той же дозе, независимо от класса препарата или категории аптеки. Тем не менее, на территории РФ у нескольких препаратов отсутствует либо оригинальный препарат, или дженерик.

Следует отметить, что, согласно изменениям в Федеральном законе от 22 декабря 2014 г. №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», с 1 января 2017 г. понятие «оригинального лекарственного препарата» было заменено на понятие «референтный лекарственный препарат», а термин «дженерик» изменен на «воспроизведенный лекарственный препарат». Тем не менее, в настоящем исследовании мы использовали более привычные медицинскому сообществу термины «оригинальный препарат» и «дженерик».

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистического анализа и доставки информации – STATA (Data Analysis and Statistical Software) 14 версия. В данном исследовании использованы методы стандартной описательной статистики, в частности, вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, и ранговых статистик. Стоимость лечения лекарственным препаратом в мес рассчитывалась произведением стоимости одной таблетки в указанной дозе на количество таблеток в день, согласно рекомендациям по применению данного препарата, на среднее количество дней в мес.

Результаты

Анализ наличия препаратов показал общую закономерность – при существовании препарата-дженерика в льготной аптеке оригинальный препарат отсутствует.

Мочегонные препараты отсутствуют в ряде льготных аптек, в коммерческих наиболее высоко присутствие ин-

Table 2. The availability of drugs in preferential and commercial pharmacies of 6 regions
Таблица 2. Наличие препаратов в льготных и коммерческих аптеках 6 регионов

INN / МНН	Dosage (mg) Доза (мг)	Barnaul Барнаул				Khabarovsk Хабаровск				Belgorod Белгород				Vologda Вологда				Kirov Киров				Samara Самара			
		B		L		B		L		B		L		B		L		B		L					
		O	G	O	G	O	G	O	G	O	G	O	G	O	G	O	G	O	G	O	G				
Diuretics / Диуретики																									
Furosemide	40	1	4	4	5	0	2	5	5	0	0	5	5	0	5	3	5	0	0	5	5	0	0	5	5
Hydrochlorothiazide	100	4	0	4	1	0	0	4	3	0	4	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	2	5	-
Indapamide	1,5	3	5	4	5	0	5	5	5	0	5	5	5	0	5	5	5	0	5	5	5	0	2	5	5
Spirolactone	50	2	0	5	3	0	5	4	2	0	0	5	1	0	0	5	0	0	0	5	1	0	1	5	4
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы																									
Bisoprolol	10	3	5	4	5	0	5	5	5	0	5	5	5	0	5	4	5	0	5	5	5	0	3	5	5
Atenolol	50	-	2	-	5	-	0	-	5	-	0	-	5	-	5	-	4	-	0	-	3	-	0	-	5
Metoprolol (succinate)	50	4	5	5	5	0	5	5	5	0	0	5	5	0	5	2	5	0	2	5	3	0	2	5	5
Carvedilol	12,5	1	3	4	5	0	1	0	5	0	0	0	5	0	5	0	4	0	2	0	5	0	1	5	5
Nebivolol	5	2	4	5	5	0	0	5	4	0	4	5	5	0	0	4	4	0	0	4	2	0	0	5	5
ACE inhibitors / Ингибиторы АПФ																									
Perindopril	5	3	4	4	4	5	0	5	2	0	0	5	2	5	0	5	0	0	0	5	1	1	2	4	3
Enalapril	10	0	4	4	5	0	2	2	5	0	5	3	5	0	5	0	5	0	5	2	5	0	2	5	5
Fosinopril	20	1	2	4	5	0	0	1	3	0	0	5	3	0	5	2	4	0	0	3	4	0	0	5	4
Lisinopril	10	2	5	5	5	0	2	5	5	0	4	5	5	0	5	5	5	0	4	5	5	0	1	5	5
Calcium channel blockers / Блокаторы кальциевых каналов																									
Amlodipine	5	2	5	4	5	0	5	4	5	0	0	3	5	0	5	1	5	0	5	2	5	0	1	5	5
Nifedipine	30	-	1	-	4	-	4	-	4	-	0	-	2	-	0	-	0	-	0	-	2	-	0	-	1
Angiotensin II antagonists / Антагонисты ангиотензина II																									
Losartan	100	0	4	4	5	0	3	1	5	0	0	1	5	0	0	0	5	0	3	3	5	0	2	1	5
Valsartan	80	1	1	4	5	0	0	3	4	0	1	1	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	1	5
Olmesartan	10	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	4	0
Antiplatelet medicines / Антиагреганты																									
Clopidogrel	75	1	4	4	5	0	5	5	5	0	5	5	5	0	5	3	5	0	5	0	5	0	4	5	5
Ticagrelor	90	2	-	3	-	0	-	3	-	0	-	2	-	0	-	1	-	0	-	1	-	0	-	4	-
Acetylsalicylic acid	100	-	5	-	5	-	3	-	5	-	1	-	5	-	5	-	5	-	4	-	5	-	4	-	5
Statins / Статины																									
Atorvastatin	20	1	5	4	5	0	5	4	5	0	0	0	4	0	5	0	5	0	2	2	5	0	3	5	5
Simvastatin	20	0	5	2	5	0	5	1	5	0	5	0	3	0	5	0	5	0	5	0	5	0	1	4	3
Rosuvastatin	20	1	1	4	5	0	0	4	5	0	0	4	5	0	5	1	4	0	0	0	5	0	2	2	5
Fluvastatin	80	0	-	0	-	0	-	3	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
INN – International non-proprietary name, B – pharmacies for beneficiaries, L – licensed pharmacy, O – original drug, G – generics																									
МНН – международное непатентованное наименование, В – льготная аптека, L – коммерческая аптека, О – оригинальный препарат, G – дженерик, «-» – не выпускается																									

It is important to note that in several pharmacies some medicines at the time of the study were available, but in a different dosage, which was the criterion for excluding this drug from the study.

When analyzing the cost of drugs in commercial pharmacies, it was found that drugs containing furosemide were the cheapest among generic drugs, treatment with these drugs per month is about 17 rubles (Table 3). Treatment with rosuvastatin generic drugs was the most expensive – about 4374 rubles

дапамида (табл. 2). Среди бета-адреноблокаторов – чаще всего отмечается наличие в аптеках бисопролола, тогда как небиволол отсутствует в ряде коммерческих аптек, не во всех аптеках есть карведилол. Среди ингибиторов АПФ эналаприл в большинстве коммерческих аптек представлен дженериками, лизиноприл в ряде городов представлен как оригиналом, так и дженериками. Фозиноприл и периндоприл отсутствуют в ряде льготных аптек, но и в коммерческих их наличие заметно ниже. Наличие сартанов заметно ниже, чем ингибиторов АПФ – олмесартан и

Table 3. The cost of treatment with the original drug and a generic drug per month
Таблица 3. Стоимость лечения оригинальным препаратом и дженериком в месяц

INN / МНН	Dosage (mg) Доза (мг)	The cost of treatment with a drug per month (rubles) / Стоимость лечения препаратом в месяц (руб)					
		Original / Оригинальный препарат			Generic / Дженерик		
		Minimum Минимум	Average Среднее	Maximum Максимум	Minimum Минимум	Average Среднее	Maximum Максимум
Diuretics / Диуретики							
Furosemide	40	30.7	34.9	58.7	8.1	17.2	32.8
Hydrochlorothiazide	100	64.2	83.5	96.4	37	41.5	50.5
Indapamide	1.5	325	364	407.5	10	114.2	228
Spironolactone	50	162	365.4	422.6	136	295.2	392
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы							
Bisoprolol	10	267.6	321.6	365	13.8	169.3	460.3
Atenolol	50	-	-	-	26	66.6	114
Metoprolol (succinate)	50	159.6	560	681.6	34	157.8	636.4
Carvedilol	12.5	1082.6	1109	1148	72.5	380	712
Nebivolol	5	921.4	1079.3	1285.7	123.2	470.7	1090.7
ACE Inhibitors / Ингибиторы АПФ							
Perindopril	5	167.2	476.4	604.6	106	238.3	285
Enalapril	10	120	327.8	716	16.7	177.3	353.1
Fosinopril	20	450	514.1	583.9	220.7	361.5	583.9
Lisinopril	10	257.1	608.9	690.9	42.6	242.9	825
Calcium channel blockers / Блокаторы кальциевых каналов							
Amlodipine	5	387.2	506.2	594.6	12.5	150.7	615
Nifedipine	30	-	-	-	157.5	216	558.2
Angiotensin II antagonists / Антагонисты ангиотензина II							
Losartan	100	162.5	264.2	323.8	45.5	140.5	262.5
Valsartan	80	1481.8	1700.8	2102.2	106.4	253.3	385.7
Olmesartan	10	516.4	572.1	691.6	-	-	-
Antiplatelet medicines / Антиагреганты							
Clopidogrel	75	2493.2	2971.8	3300	70	625	3241.7
Ticagrelor	90	1446.4	2333.4	2814.7	-	-	-
Acetylsalicylic acid	100	-	-	-	15	73.1	151.9
Statins / Статины							
Atorvastatin	20	1131.5	1930.5	2176	180	661.2	2198
Simvastatin	20	1086	1348.1	1495.7	110.4	571.3	1138
Rosuvastatin	20	3163.9	3983.3	4456.1	213	756.7	4374.9
Fluvastatin	80	1685.1	1963.2	2102.2	-	-	-
INN – International non-proprietary name МНН – международное непатентованное наименование							

for a month. The most expensive original drug was also rosuvastatin preparation – about 4500 rubles for 30 tablets, the cheapest – the original drug furosemide – about 35 rubles. The greatest difference in the cost of the original drug and generics was found in the group of preparations containing valsartan, which averaged 1500 rubles. Interestingly, the clopidogrel generic drugs can be bought both for 70 rubles, and for 3241 rubles (45 times more expensive), the same applies to rosuvastatin – the

валсартан отсутствуют почти во всех льготных аптеках и ряде коммерческих. Лозартан представлен преимущественно дженериками. Антагонисты кальция: если амлодипин присутствует во всех коммерческих аптеках как минимум в виде дженерика, то нифедипин (оригинального препарата в соответствующей дозировке нет) – лишь в некоторых. Среди антиагрегантов ацетилсалициловая кислота (оригинального препарата в соответствующей дозировке нет) в соответствующей дозе отсутствует в 4-х из 5-ти льготных аптек Белгорода, 3-х – Хабаровска.

minimum price of which is 213 rubles, and the maximum is 20 times more expensive. As for the original drugs, the maximum difference in the price was observed for ticagrelor – 1400 rubles.

On average, the cost of CVD treatment for the main classes of drugs, including ACE inhibitor, beta-blocker, antiplatelet agent and statin, was 1921.9 rubles per month (Fig. 1). And, if the drugs were original, then the average price increased to 5902.2 rubles, and in case of buying only generics – dropped to 1299.4 rubles. Interesting, that the minimum price of drugs from 4 groups in the complex was 142 rubles. The most expensive purchase of these drugs was in Vologda, the cheapest – in Kirov. In this case, if one bought all the original drugs in Vologda, then their cost on average would be about 8700 rubles, while generics would cost 5.8 times cheaper. In Kirov, the original drugs in the complex would cost as much as 2834 rubles, and generics – 3772 rubles. It was interesting that if the highest cost of the original drugs was noted in Vologda, then for generics – in Khabarovsk. At the same time, the minimum price of generics was also in Khabarovsk.

Discussion

The Russian government has identified access to affordable medicines as a major priority for its healthcare reforms. For this goal the Federal Supplementary Drug Provision (DLO) program, designed to provide free or subsidized drugs from the regularly updated List of Medicines for certain categories of citizens eligible for state aid, has

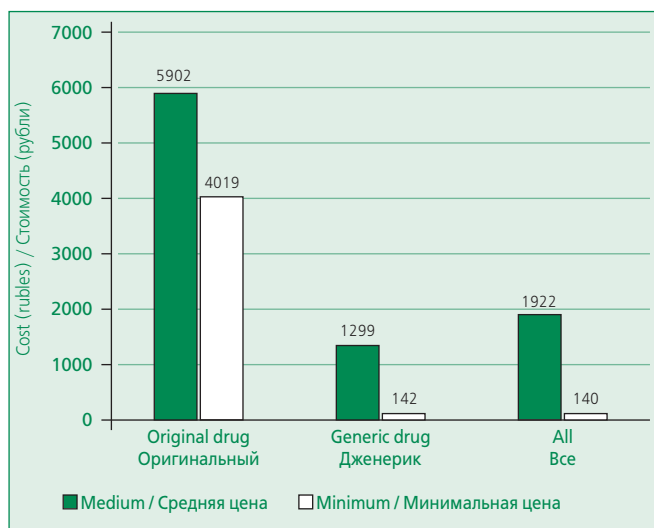


Figure 1. Calculation of the average cost of monthly treatment with the main classes of drugs (ACE inhibitor+beta-blocker+antiplatelet medicine+statin)

Рисунок 1. Расчет средней стоимости лечения в месяц основными классами препаратов (ингибитор АПФ+бета-адреноблокатор+ангиагрегант+статин)

Клопидогрел в Кирове, Самаре, Вологде представлен только дженериком, а оригинального препарата тикагрелора (дженериков нет) в аптеках практически нет. Что касается статинов, то картина неоднородная – почти нигде нет флувастатина (дженериков нет), но и аторвастатин и розувастатин отсутствуют в ряде льготных аптек. Наибольшее присутствие в этой группе – у симвастатина.

Важно отметить, что в нескольких аптеках изучаемые препараты на момент исследования были в наличии, но в другой дозировке, что является критерием исключения данного лекарственного вещества из исследования.

При анализе стоимости препаратов в коммерческих аптеках обнаружено, что среди препаратов-дженериков дешевле всего стоят препараты, содержащие фуросемид, лечение данными препаратами в мес составляет около 17 руб (табл. 3). Дороже всего обойдется лечение препаратами-дженериками розувастатина – около 4374 руб в мес. Самым дорогим оригинальным препаратом также является розувастатин – около 4500 руб за 30 таблеток, самым дешевым – оригинальный препарат фуросемида – около 35 руб. Наибольшая разница стоимости оригинального препарата и дженериков отмечена в группе препаратов, содержащих валсартан, которая составила в среднем 1500 руб. Причем, препараты-дженерики клопидогрела можно купить как за 70 руб, так и за 3241 руб (в 45 раз дороже), то же и в отношении розувастатина – минимальная цена которого составляла 213 руб, а максимальная в 20 раз дороже. Что касается оригинальных препаратов, то максимальная разница в цене отмечена у препарата тикагрелора – 1400 руб.

В среднем стоимость лечения ССЗ основными классами препаратов, в том числе, ингибитором АПФ, бета-адреноблокатором, антиагрегантом и статином в мес составляла 1921,9 руб (рис. 1). Причем, если препараты были оригинальными, то средняя цена возрастала до 5902,2 руб, а в случае покупки только дженериков – снижалась до 1299,4 руб. Минимальная цена препаратов из 4 групп в комплексе составляла 142 руб. Дороже всего покупка этих препаратов обходится жителям Вологды, дешевле – кировчанам. При этом, если приобретать все оригинальные препараты в Вологде, то их стоимость в среднем составит около 8700 руб, тогда как дженерики обойдутся в 5,8 раз дешевле. В Кирове оригинальные препараты в комплексе будут максимально стоить 2834 руб, а дженерики – 3772 руб. Причем, если самая высокая стоимость оригинальных препаратов вышеуказанных классов отмечена в Вологде, то дженериков – в Хабаровске. При этом, и минимальная цена дженериков встречалась также в Хабаровске.

been developed [11]. However, some of those who are eligible for these provisions have opted to take the benefits in money instead in accordance with the Federal Law No. 122-FZ. They can then use the funds provided to purchase drugs in licensed pharmacies.

The content analysis of media publications conducted by the specialists of the Financial University showed that the lack of medicines in pharmacies are perceived by the people as the most frequent problem related to the health system (31%), followed by increasing prices of drugs (25.5%), refusals by physicians to prescribe the requested medicines to patients (15%) and suggestions of doctors to a patient to purchase a particular medicine at his or her own expense (13.7%) [12]. I.K. Petrukhin and V.A. Kurkin, analyzing the program of preferential drug provision in the Volga Federal District, noted significant regional differences in funding for a single recipient [13].

In this study, the availability of drugs for the treatment of CVD was analyzed in all participating regions. It draws attention that in pharmacies for beneficiaries there were mainly generic drugs. There was also some regional variability in the availability of drugs at the time of the study – for example, the ACE inhibitor fosinopril was completely absent in the pharmacies for beneficiaries of Belgorod and Khabarovsk, and among the licensed pharmacies it was available only in Belgorod – in each of five (both original and generic), in Khabarovsk only in one pharmacy there was the original drug, in three out of five – generics.

It should be noted that in addition to the availability of drugs in the pharmacy, we assessed their affordability, i.e. the cost. In this regard, all the analyzed drugs were in the same dosage for each item, which was chosen based on the recommendations on the use of the drug and in accordance with the "List of Vital and Essential Drugs for Medical Use for 2017" [8]. At the same time, in some cases, at the time of the study, appropriate preparations were available in the pharmacy at other dosages, which, according to the protocol, were not included in the analysis. It should also be noted that the evaluation of the fixed combinations of drugs widely used in the treatment of CVD was not the objective of this study.

In the analysis of affordability, it was found that almost all drugs are represented both in licensed pharmacies and pharmacies for beneficiaries, except for pharmacies for beneficiaries in Belgorod, where at the time of the study there were no calcium channel blockers, and in Vologda, where also there were no antagonists of angiotensin II receptors in phar-

Обсуждение

Повышение доступности лекарственных препаратов – одно из главных направлений реформирования системы здравоохранения в РФ. С этой целью была разработана Федеральная программа ДЛО отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную помощь [11], препаратами из регулярно обновляемого Перечня лекарственных средств. Вместе с тем, часть лиц, имеющих право на ДЛО, отказывается от препаратов, согласно Федеральному закону № 122-ФЗ пользуясь правом на монетизацию льгот. Такие пациенты приобретают препараты самостоятельно в коммерческих аптеках.

Проведенный специалистами Финансового университета контент-анализ публикаций средств массовой информации показал, что наиболее часто (31%) неодобрение населения вызывает отсутствие лекарственных препаратов в аптеках, далее следуют рост цен на препараты (25,5%), отказы в выдаче льготных рецептов медиками (15%), и предложение врача пациенту купить льготный препарат за свой счет (13,7%) [12]. И.К. Петрухина и В.А. Куркин, анализируя программу льготного лекарственного обеспечения в Приволжском федеральном округе, отметили значимые региональные отличия в финансировании на одного льготополучателя [13].

В настоящем исследовании наличие препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний анализировалось во всех регионах-участниках, при этом в льготных аптеках в наличии преимущественно были препараты-дженерики. Также отмечается некоторая региональная вариабельность наличия препаратов на момент исследования – так, например, ингибитор АПФ фозиноприл полностью отсутствовал в льготных аптеках Белгорода и Хабаровска, а в коммерческих был в наличии в Белгороде – в каждой из 5-ти (и оригинал, и дженерик), в Хабаровске только в одной был оригинальный препарат, в 3-х из 5-ти – дженерики.

Следует отметить, что, помимо наличия препаратов в аптеке, нами оценивалась их доступность, т.е. стоимость. Все анализируемые препараты были в одинаковой дозировке по каждому наименованию, которая была выбрана с учетом рекомендаций по применению препарата и в соответствии с «Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г.» [8]. В некоторых случаях на момент исследования в аптеке были в наличии соответствующие препараты в других дозировках, которые, согласно протоколу, в анализ не включались. Также следует отметить, что в задачи исследования не входило изучение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, широко используемых в лечении ССЗ.

При анализе доступности обнаружено, что практически все препараты представлены как в коммерческих аптеках, так и в льготных, за исключением льготных аптек в Белгороде, где на момент исследования отсутствовали блока-

macies for beneficiaries. Probably, this is because at present the pharmaceutical industry offers a wide range of drugs to the pharmacy visitor, including several types of generics for each original drug, for the treatment of CVD. In addition, the possibility of replacing drugs in our country is regulated by Government Decree of October 28, 2015 No. 1154 "On the procedure for determining the interchangeability of medicinal products for medical use." On the Russian pharmaceutical market there is a generally wide variety of generics, the main differences being the manufacturer and the country where the drug was released. Thus, our country ranks third in the share of reproduced drugs in the world after China and India, far exceeding Japan, Germany and the USA [8]. To date, according to research conducted by economists, the choice of the Russian consumer on the pharmaceutical market determines the effectiveness and safety of the drug and its price, unstable under inflation and devaluation of the ruble [6]. I.M. Burykin et al. also showed wide fluctuations in the cost of therapy of one patient with arterial hypertension in the Republic of Tatarstan – from 542.72 ± 98.87 rubles up to 4870.80 ± 1071.93 , on the average – 1806.26 ± 416.53 in the prices of 2008 [14]. Similar data were obtained in our study, a wide range of prices not only between the original drug and the generic, but also between the two generics. Often, the price of one generic is several times lower than its analogue. The study conducted in the Republic of Tatarstan on the methodology of WHO (2011-2013), using the example of a pharmacy network, analyzed the consumption of drugs for the treatment of CVD. The authors showed a relationship between the spectrum of drugs sold and the availability of medical facilities nearby. In addition, a volume analysis was carried out for individual groups of drugs (per 1,000 people) – enalapril was the first among the ACE inhibitors, atenolol among the selective beta-blockers, furosemide among the diuretics, among the sartans – losartan (generic Lozap), and in 2012 – losartan (generic Lorista). Among the statins, the authors noted a decrease in the share of simvastatin from 44.8% in 2011 to 15.9% in 2013, while sales of atorvastatin, on the contrary, increased from 9.1% to 29.1%) [15].

The study PURE analyzed the availability and affordability (cost) of drugs for the treatment of CVD (Aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors and statins) in connection with the level of economic development of the country. The authors noted a positive relationship between the availability of preparations of all 4 groups analyzed and the level of economic development of the country. The affordability of drugs

торы кальциевых каналов, и Вологды, где также в льготных аптеках не было антагонистов рецепторов ангиотензина II. Вероятно, это связано с тем, что в настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает посетителю аптеки широкий спектр препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, несколько видов дженериков к каждому оригинальному препарату. К тому же, возможность замены препаратов в нашей стране регулируется Постановлением Правительства РФ от 28 октября 2015 г. №1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения». На российском фармацевтическом рынке отмечается в целом большое разнообразие дженериков, основными отличиями которых является фирма-производитель и страна, где был препарат выпущен. Так, наша страна занимает третье место по доле сегмента воспроизведенных препаратов в мире после Китая и Индии, намного превосходя Японию, Германию и США [8]. По данным проведенных экономистами исследований на сегодняшний день выбор российского потребителя на рынке фармацевтической продукции определяет эффективность и безопасность препарата, и его цена, нестабильная в условиях инфляции и девальвации рубля [6]. И.М. Бурькин и соавт. также показали широкие колебания стоимости терапии одного больного артериальной гипертонией в республике Татарстан – от $542,72 \pm 98,87$ руб до $4870,80 \pm 1071,93$ руб, в среднем же – $1806,26 \pm 416,53$ руб в ценах 2008 г [14]. Аналогичные данные были получены и в нашем исследовании, большой разброс цен не только между оригинальным препаратом и дженериком, но и между двумя дженериками: зачастую цена одного дженерика была в несколько раз ниже его аналога. Исследование, проведенное в Республике Татарстан по методологии ВОЗ (2011-2013) на примере одной аптечной сети изучало потребление препаратов для лечения ССЗ. Авторы показали связь между спектром продаваемых препаратов и наличием лечебно-профилактических учреждений поблизости. Кроме того, был проведен анализ объема по отдельным группам препаратов (на 1000 чел.) – среди ингибиторов АПФ на первом месте – эналаприл, среди селективных бета-адреноблокаторов – атиенолол, среди диуретиков – фуросемид, среди сартанов – лозартан (дженерик Лозап), а в 2012 г. – лозартан (дженерик Лориста). Среди статинов авторы отметили снижение доли симвастина с 44,8% в 2011 г. до 15,9% в 2013 г., тогда как продажи аторвастатина, напротив, выросли с 9,1% до 29,1%) [15].

В рамках исследования PURE был проведен анализ наличия и доступности (стоимости) препаратов для лечения ССЗ (аспирина, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов) в связи с уровнем экономического развития страны. Авторы отметили положительную связь наличия препаратов всех 4 анализируемых групп и уровня экономического развития страны. Доступность препаратов также

is also closely linked with the level of development of the country – in high-income countries the cost of drugs ~ 1% of household income, and in low-income countries – from 17% in cities to 49% in rural areas. The data obtained in India stand out – in this country with a low level of economic development thanks to the dynamic growth of the pharmaceutical industry, including producing generic drugs, the availability and affordability of drugs is very different from countries with the same level of the economy [4]. According to the results of our study, it was found that the minimum price of a complex of 4 groups of drugs for the treatment of CVD is 156 rubles, while the average price is about 2 thousand rubles. The data obtained on the one hand undoubtedly testify to the affordability of at least basic classes of drugs for the treatment of CVD. On the other hand, the difference in cost, sometimes very weighty, raises the problem of assessing the effectiveness of the drugs compared. The objectives of this study were not to evaluate the bioequivalence of drugs, but significant differences in the cost of a set of drugs recommended for the treatment of a single disease indicate the need for further study of the problem from this point of view. In their works on the study of the comparative effectiveness of original and reproduced drugs, S.Yu. Martsevich and S.N. Tolpygina raised the need for a wider coverage of the results of such comparisons [16], but the results of such works are more intended for the medical community, whereas the patient in the pharmacy is often forced to make a choice independently or following the advice of the pharmacist without having this information.

Conclusion

Thus, the basic cardiovascular medicines were characterized by a relatively high accessibility in the six regions of the RF included in the analysis both by the criterion of the availability of drugs, and by the criterion of the minimum price.

Disclosures. This study was funded by the Wellcome Trust, as part of the International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; Ministry of Health and Care Services of Norway; Norwegian Institute of Public Health and UiT (Arctic University of Norway). Sponsors had no influence on the study design, data collection and analysis, the decision to prepare the article for publication and its publication.

тесно связана с уровнем развития страны – в странах с высоким доходом на покупку изучаемых препаратов уходит ~1% дохода домохозяйства, а в странах с низким – от 17% в городе до 49% в сельской местности. Особняком стоят данные, полученные в Индии – в этой стране с низким уровнем экономического развития благодаря активному росту фармацевтического производства, в том числе, производящего препараты-дженерики, наличие и доступность препаратов резко отличается от стран с таким же уровнем экономики [4]. По результатам нашего исследования было обнаружено, что минимальная цена комплекса 4 групп препаратов для лечения ССЗ составляет 156 руб, тогда как средняя – около 2 тыс руб. Полученные данные, с одной стороны, несомненно, свидетельствуют о доступности лечения ССЗ как минимум основными классами препаратов, с другой – за разницей в стоимости, иногда весьма весомой, стоит проблема оценки эффективности сравниваемых препаратов. В задачи данного исследования не входила оценка биоэквивалентности препаратов, однако значимые различия в стоимости набора препаратов, рекомендованных для лечения одного заболевания, говорят о необходимости дальнейшего изучения проблемы именно с этой точки зрения. В своих работах по исследованию сравнительной эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов С.Ю. Марцевич и С.Н. Толпыгина подчеркнули необходимость более широкого освещения результатов таких сравнений [16], однако результаты подобных работ в большей степени предназначены для медицинской общественности, тогда как пациент в аптеке зачастую вынужден делать выбор самостоятельно или следуя совету провизора, не обладая данной информацией.

Заключение

Таким образом, основные сердечно-сосудистые препараты характеризуются относительно высокой доступностью в шести включенных в анализ регионах РФ как по критерию наличия препаратов, так и по критерию минимальной цены.

Конфликт интересов. Данное исследование финансировано Wellcome Trust как часть International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217], Министерством здравоохранения Норвегии, Норвежским институтом общественного здоровья и UiT (Арктическим университетом Норвегии). Спонсоры не оказали никакого влияния на дизайн исследования, сбор данных и анализ, принятие решения о подготовке статьи к печати и ее публикации.

References / Литература

1. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., McKee M., Leon D.A. Components and possible determinants of decrease in Russian mortality in 2004-2010. *Demogr. Res.* 2013;28:917-50. doi:10.4054/Dem-Res.2013.28.32.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459-544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
3. Schwalm J-D., McKee M., Huffman M.D., Yusuf S. Resource Effective Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2016;133(8):742-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008721.
4. Khatib R., McKee M., Shannon H. et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: An analysis of the PURE study data. *Lancet.* 2016;387(10013):61-9. doi:10.1016/S0140-6736(15)00469-9.
5. Popovich L., Potapchik E., Shishkin S. et al. Russian Federation. Health system review. *Health Syst Transit.* 2011;13 (7):1-190 xiii – xiv.
6. Indicators of the pension and social security system of the Russian Federation. [cited by Nov 20, 2018]. Available from: <http://www.pfrf.ru/opendata/>. (In Russ.) [Показатели системы пенсионного и социального обеспечения Российской Федерации [цитировано 20.11.2018]. Доступно на: <http://www.pfrf.ru/opendata/>].
7. WHO Model Lists of Essential Medicines. [cited by Nov 20, 2018]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
8. Order of the Government of the Russian Federation of December 28, 2016 No.2885-p "List of essential and essential drugs for medical use for 2017". [cited by Nov 20, 2018]. Available from: <http://static.government.ru/media/files/CCfPFzQvKjOEoRT5z9SeobntD7hnmX2t.pdf>. (In Russ.) [Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. №2885-п «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г.» [цитировано 20.11.2018]. Доступно на: <http://static.government.ru/media/files/CCfPFzQvKjOEoRT5z9SeobntD7hnmX2t.pdf>].
9. Group D. Russian pharmaceutical market. [cited by Nov 20, 2018]. Available from: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>. (In Russ.) [Фармацевтический рынок России [цитировано 20.11.2018]. Доступно на: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>].
10. World Health Organization. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. *WHO Tech Rep Ser.* 2007;20(8):763-5.
11. Guidelines "Organization of the work of additional medicinal maintenance of separate categories of citizens eligible for the provision of a set of social services" (approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation 10 July 2006. [cited by Nov 20, 2018]. Available from: http://onls.pro/upload_files/Federal/MetodRekMZSR_20050312.pdf. (In Russ.) [Методические рекомендации «Организация работы по дополнительному лекарственному обеспечению отдельных категорий граждан, имеющих право на предоставление набора социальных услуг» (одобрено Министерством здравоохранения и социального развития РФ 12 марта 2005. [цитировано 20.11.2018]. Доступно на: http://onls.pro/upload_files/Federal/MetodRekMZSR_20050312.pdf].
12. Pismennaya E.E., Mozhenkova E.M. Access and Quality of Medical Care in the Russian Health Service. *Humanitarian sciences. Bulletin of the Financial University.* 2016;2(22):36-9. (In Russ.) [Письменная Е.Е., Моженкова Е.М. Доступность и качество медицинских услуг в российской системе здравоохранения. Гуманитарные науки. Вестник Финансового Университета. 2016;2(22):36-9]. doi:10.12737/18149
13. Petrkhina I.K., Kurkin V.A. Analysis of the implementation of the programmes medical drug provision of persons with benefits in regions. *Siberian Medical Journal.* 2015;134(3):81-4. (In Russ.) [Петрухина И.К., Куркин В.А. Анализ реализации программ лекарственного обеспечения региональных льготополучателей. Сибирский Медицинский Журнал. 2015;134(3):81-4].
14. Burykin I.M., Aleeva G.N., Khafizianova R.K. The burden of hypertension at the regional level Health and Education Millennium. 2017;19(8):76-80. (In Russ.) [Бурькин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.К. Оценка стоимости лечения артериальной гипертензии в республике Татарстан. Журнал научных статей Здоровье в XXI веке и Образование. 2017;19(8):76-80].
15. Tukhbatullina R.G., Nagaeva A.R. Consumption of cardio-vascular medications purchased from private pharmacy chain by population. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2017;10(1):71-8. (In Russ.) [Тухбатуллина Р.Г., Нагаева А.Р. Каково потребление населением лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний через аптечную сеть частной формы собственности? Вестник Современной Клинической Медицины. 2017;10(1):71-8. doi:10.20969/VSKM.2017.10(1).71-78.
16. Tolpygina S.N., Martsevich S.Y. Problem of generic replacement: advantages and disadvantages. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;1:63-8. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;1:63-8. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-1-63-68.

About the Authors:

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

Yulia A. Balanova – MD, PhD, Leading Researcher, 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

Anna V. Kontsevay – MD, PhD, MSc (LSE), Deputy Director on Science and Analytics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Dmitry V. Duplyakov – MD, PhD, Professor, Medical Director, Samara Regional Cardiology Clinic

Olga H. Malysheva – Head of Medical Information-Analytical Centre (Kirov)

Irina V. Osipova – MD, PhD, Professor, Head of Faculty Therapy Chair, Altai State Medical University

Tatiana A. Petrichko – MD, PhD, Head of Chair of Therapy and Preventive Medicine, Postgraduate Institute for Public Health Workers (Khabarovsk)

Georgiy I. Kroponin – MD, Chief Doctor, Regional Center for Medical Prevention (Belgorod)

Riza A. Kasimov – PhD (Pedagogy), Director, Vologda Regional Center of Medical Prevention Care

David A. Leon – PhD, Professor of Epidemiology, Department of Non-communicable Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, The University of Tromsø – The Arctic University of Norway

Martin McKee – DSc, Department of Health Services Research and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine

Сведения об авторах:

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

Концевая Анна Васильевна – д.м.н., зам. директора по научно-аналитической работе, НМИЦ ПМ

Капустина Анна Владимировна – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, Самарский

областной клинический кардиологический диспансер

Малышева Ольга Герольдовна – руководитель Медицинского информационно-аналитического центра

Осипова Ирина Владимировна – д.м.н., профессор,

зав. кафедрой факультетской терапии, Алтайский

государственный медицинский университет

Петричко Татьяна Алексеевна – д.м.н., зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, Институт повышения квалификации

специалистов здравоохранения (Хабаровск)

Кропонин Георгий Иванович – главный врач, Областной центр медицинской профилактики (Белгород)

Касимов Риза Ахмедзакиевич – д.п.н., директор Вологодского областного центра медицинской профилактики

Леон Дэвид – PhD, профессор эпидемиологии, отдел эпидемиологии неинфекционных заболеваний, факультет

эпидемиологии и общественного здоровья, Лондонская школа

гигиены и тропической медицины; отдел общественной

медицины, факультет медицинских наук, Университет Тромсё –

Арктический университет Норвегии

МакКи Мартин – профессор европейского общественного

здоровья, отдел исследований и политики здравоохранения,

Лондонская школа гигиены и тропической медицины

Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей

Марина Игоревна Смирнова^{1*}, Владимир Михайлович Горбунов¹,
Армине Сарибековна Курехян², Яна Николаевна Кошеляевская¹,
Александр Дмитриевич Деев¹

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

² Балашихинская городская больница им. А.М. Дегонского
Россия, 143980, Московская обл., Железнодорожный, Носовихинское ш., 12

Вариабельность артериального давления (ВАД) и коморбидная патология ассоциированы с прогнозом больных артериальной гипертонией (АГ). Однако комплексное изучение ВАД в проспективном наблюдении у больных АГ с хроническими болезнями нижних дыхательных путей (БНДП) не проводилось.

Цель. Изучить особенности различных видов вариабельности АД и их прогностическую роль у больных АГ с БНДП и без таковых в проспективном наблюдении.

Материал и методы. Проспективное когортное исследование больных АГ, часть которых имели бронхиальную астму (БА) или хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Проводили клинические измерения АД, суточное мониторирование (СМАД) и самоконтроль АД (СКАД), спирометрию, клинический и биохимический анализы крови, стандартный опрос и осмотр исходно и через 12 мес. Через 6 мес после оценки исходных данных проводили клинические измерения и СКАД. Через 12 мес от последнего визита собирали сведения о сердечно-сосудистых осложнениях, смерти. Проводили дисперсионный анализ и анализ выживаемости. Показатели ВАД рассчитывали как SD (стандартное отклонение значения АД от среднего за определенный период), ARV (среднюю реальную ВАД), VIM (коэффициент вариации, независимый от средних значений). Группы сравнивали с поправкой на пол, возраст. Основным методом оценки внутривизитной и долгосрочной ВАД было клиническое АД, 24-часовой ВАД – СМАД, среднесрочной – СКАД.

Результаты. По данным СКАД и СМАД ВАД выше у больных с БНДП. Долгосрочная ВАД, рассчитанная по клиническим измерениям, у больных АГ с/без БНДП не различается. Повышенная ВАД днем ассоциирована с систолическим АД в ортостазе, исходным объемом форсированного выдоха за первую сек (ОФВ₁) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), в ночные часы – с ХОБЛ, креатинином, ОФВ₁ после ингаляции β_2 -агониста, СКФ. Кумулятивная выживаемость в группе с БНДП ниже, а риск – выше. Предикторами неблагоприятных исходов оказались нарушения ритма сердца, SD ночного диастолического АД, уровень лейкоцитов в крови и степень ночного снижения (ЧНС) АД (χ^2 Вальда=14,780-4,257, $p<0,0001$ -0,026).

Заключение. У больных АГ с БА и ХОБЛ все основные виды ВАД выше по сравнению с другими больными АГ. Повышение ВАД ассоциировано с необратимой обструкцией дыхательных путей и функцией почек, а неблагоприятные исходы зависят как от ночной ВАД и ЧНС АД, так и от наличия суправентрикулярных нарушений ритма и уровня лейкоцитов крови (признака системного воспаления). Согласно нашим данным у этой категории больных оценка ВАД с помощью СМАД наиболее целесообразна. Необходимы дальнейшие исследования ВАД у больных АГ с БНДП.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, клиническое артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль артериального давления, объем форсированного выдоха за 1-ю сек, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, нарушения ритма сердца, лейкоциты.

Для цитирования: Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):816-825. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825

Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases

Marina I. Smirnova^{1*}, Vladimir M. Gorbunov¹, Armine S. Kurehyan², Yana N. Koshelyaevskaya¹, Alexander D. Deev¹

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

² Balashikha Municipal Hospital named after A. M. Degonsky. Nosovikhinskoe shosse 12, Zheleznodorozhnyj, Moscow Region, 143980 Russia

In hypertensive patients, blood pressure variability (BPV) and comorbidity are associated with prognosis. However, there have been no complex prospective studies of BPV in patients with hypertension and chronic lower airway diseases (CLAD).

Aim. To investigate specific features of different BPV types and their prognostic value in hypertensive patients with and without CLAD in a prospective study.

Material and methods. This prospective cohort study included hypertensive patients, approximately half of whom had asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Clinic blood pressure (BP) measurements, ambulatory and home BP monitoring (ABPM, HBPM), spirometry, clinical blood analysis and blood chemistry, and a standard questionnaire and physical examination were performed at baseline and 12 months later. Clinical BP measurements and HBPM were also repeated 6 months after the baseline visit. At 12 months from the last study visit, we collected the information about cardiovascular complications and deaths. Statistical methods included ANOVA and survival analysis. The BPV indices were calculated as SD for different time periods, ARV (average real variability), and VIM (variation independent of mean). The inter-group comparisons were adjusted for age and sex. The assessment of intra-visit and long-term BPV was based on clinical BP measurement. The assessment of 24-hour BPV and mid-term BPV was based on ABPM and HBPM, respectively.

Results. The BPV levels, assessed by ABPM and HBPM, were higher in patients with CLAD. There were no long-term BPV differences between two groups, in according to clinical BP data. Higher levels of daytime BPV were associated with orthostatic systolic BP, baseline forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), and glomerular filtration rate (GFR). An increase in nighttime BPV was associated with COPD, serum creatinine, FEV₁ after β_2 -agonist inhalation, and GFR. In the CLAD group, the cumulative survival was lower, while the total risk was higher. The following endpoint predictors

were identified: supraventricular arrhythmias, SD of nighttime diastolic BP, blood leukocyte count and nocturnal BP fall (Wald Chi-Square 14.780-4.257; $p < 0.0001-0.026$).

Conclusion. The main BPV indices are higher in patients with asthma and COPD, in comparison with CLAD-free hypertensive patients. ABPM is the most reliable method of BPV assessment in hypertensive patients with CLAD, according to our data. The increase in BPV is associated with irreversible airway obstruction and renal function. Adverse outcomes were associated with both nighttime BPV and nocturnal BP fall, as well as with rhythm disorders and leukocyte count as a marker of systemic inflammation. BPV in patients with CLAD warrants further investigation.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, clinical blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, forced expiratory volume in 1 second, creatinine, glomerular filtration rate, arrhythmias, leukocytes.

For citation: Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):816-825. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): smirnova.m.i@mail.ru

Received / Поступила: 28.11.2018

Accepted / Принята в печать: 05.12.2018

Известно, что для артериального давления (АД) характерны значительные колебания. Ряд из них, отражающих отклонения АД от систематического тренда, описывается понятием «вариабельность» (ВАД). Большое значение этому показателю стали придавать в связи с обнаружением взаимосвязи между его повышением и риском сердечно-сосудистых осложнений. Это обусловило мнение некоторых ученых о необходимости контроля не только усредненного АД, но и ВАД при ведении больных АГ [1,2].

У пациентов с АГ зачастую имеются сопутствующие заболевания. В частности, актуальным является сочетание АГ и болезней нижних дыхательных путей (БНДП), таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Это обусловлено не только большой распространенностью АГ и данной коморбидной патологии [3], но и высокой смертностью от ХОБЛ, растущей распространенностью БА [4,5]. Наличие коморбидной патологии может ухудшать прогноз больных [3,6].

Можно полагать, что у больных АГ с БНДП присутствуют более выраженные изменения ВАД, чем у больных АГ без коморбидной патологии, в виду характера респираторных нарушений и необходимости приема бронхолитических препаратов. В ранее выполненных исследованиях у больных АГ с БА и ХОБЛ ВАД подробно не изучалась, главным образом, оценивалась степень ночного снижения АД (показатель суточного ритма) [7-9]. В одном из исследований, по сути – фундаментального характера, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и beat-to-beat вариабельностью систолического АД (САД; $r = -0,41$, $p = 0,001$) у больных ХОБЛ [10]. Комплексное изучение ВАД в проспективном наблюдении в рутинной практике у таких пациентов не проводилось.

Целью нашего исследования было изучить особенности различных видов вариабельности АД и их прогностическую роль у больных АГ с хроническими БНДП и без таковых в проспективном наблюдении.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование больных АГ, часть которых страдала сопутствующей БА или ХОБЛ. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПМ.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 30 до 79 лет;
2. Наличие регулярной антигипертензивной терапии (АГТ) в течение не менее 14 дней подряд с уровнем клинического АД на момент включения ниже 180 и 110 мм рт.ст.;
3. У больных с БА или ХОБЛ наличие верифицирующей диагноз медицинской документации (например, выписка из истории болезни, заключение пульмонолога);
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ;
2. Состояния, препятствующие проведению качественного суточного мониторирования АД (СМАД) и/или самоконтроля АД (СКАД) (выраженные нарушения ритма сердца, например, постоянная форма фибрилляции предсердий, психические заболевания и др.);
3. Регистрация разовых значений САД ≥ 200 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 115 мм рт.ст. при СМАД, СКАД или клиническом измерении;
4. Сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения/декомпенсации;
5. Беременность, лактация.

В исследование последовательно отбирались пациенты из рутинной практики кардиолога государственного амбулаторно-поликлинического учреждения. У всех осуществлялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, клинические и амбулаторные измерения АД.

Клиническое АД измерялось трижды в положении пациента сидя после 15-минутного отдыха и один раз – стоя через 1 мин.

Амбулаторное АД регистрировалось путем суточного мониторирования приборами Microlife WatchBP 03 (Швейцария), запрограммированными на измерение АД в дневное время (07:00-23:00) каждые 15 мин, в ночное время (23:00-07:00) каждые 30 мин. Руководствовались следующими критериями качества СМАД: продолжительность мониторирования не менее 23 ч, не менее 56 успешных измерений, отсутствие «пробелов» в записи длительностью более 1 ч [11, 12].

СКАД проводился автоматическим валидированным тонометром с функцией памяти A&D UA-767PC либо домашними тонометрами пациентов любой модели. В последнем случае больные самостоятельно записывали результаты измерений в дневник. В течение 5 последовательных дней регистрировали не менее 3-х измерений АД утром и вечером с 06:00 до 09:00 и с 18:00 до 21:00.

Всем пациентам проводилась спирометрия с бронходилатационным тестом (сальбутамол 400 мкг), клинический и биохимический анализ крови.

На первом визите обследование осуществлялось на фоне ранее назначенной терапии. Большинство препаратов относилось к основным группам, входящим в отечественные и международные рекомендации по лечению АГ, БА, ХОБЛ, длительность терапии каждым препаратом была не менее 2-х нед. После визита 1 терапия могла корректироваться так, как это происходит в рутинной практике (например, при отсутствии целевых значений АД или контроля над симптомами астмы).

Были сформированы две группы: 1 группа – пациенты с АГ без БНДП, 2 группа – с АГ и БА или ХОБЛ (с БНДП). Основные визиты – исходный (визит 1) и через 12 мес (визит 3) – включали весь комплекс обследований. Через 6 мес от визита 1 проводился визит 2, на котором осуществляли клинические измерения АД, СКАД. Через 12 мес после визита 3 собирали сведения о *конечных точках*: смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация артерий, острая сердечная недостаточность, развитие/прогрессирование хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, частая желудочковая экстрасистолия – нарушения ритма сердца, патогномоничные для ХОБЛ и ассоциирован-

ные с неблагоприятными исходами [13]), развитие стенокардии, синдрома Ляриша.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v.21 (IBM Inc., США). Использовали описательную статистику: оценку частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа качественных переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена). Для оценки статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении показателей ВАД двух групп проводилась поправка на пол, возраст. В анализе выживаемости (регрессия Кокса или модель пропорциональных рисков) изучали различия в прогнозируемых рисках наступления конечных точек в 1-й и 2-й группах, а также факторы, ассоциированные с этим риском (предикторы). Данные приведены в виде средних величин (М) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основным методом оценки внутривизитной и долгосрочной ВАД было клиническое АД, 24-часовой ВАД – СМАД, среднесрочной – СКАД.

Показатели ВАД рассчитывали как SD, ARV, VIM [14, 15]:

– SD (standard deviation) – стандартное отклонение значения АД от среднего за определенный период (сутки, день или ночь);

– ARV (average real variability – средняя реальная ВАД) усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{n-1} w \cdot (AD_{i+1} - AD_i)$$

n – число измерений, i – номер измерения, w – интервал между AD_{i+1} и AD_i ;

– VIM (variation independent of mean) – это коэффициент вариации, независимый от средних значений, рассчитываемый по формуле: $VIM = k \times SD \text{ АД} / \text{АД}^a$, где $k = M^a$, SD АД – стандартное отклонение артериального давления (САД или ДАД), АД – усредненный показатель САД или ДАД за определенный период, $a = \log_{\text{АД}}(SD \text{ АД})$, M – усредненное значение средних показателей АД всех анализируемых пациентов.

Степень ночного снижения АД (СНС АД) оценивали по формуле: $(\text{АД}_{\text{день}} - \text{АД}_{\text{ночь}}) / \text{АД}_{\text{день}} \times 100\%$; дневной период – 08:00-21:59 ч, ночной период – 00:00-05:59 ч.

Table 1. The main characteristics of patients at the enrollment visit
Таблица 1. Основные характеристики пациентов на визите включения

Параметр	1 группа (БНДП-) n=87	2 группа (БНДП+) n=69	p
Женский пол (%)	73,6%	71,0%	≥0,05
Возраст, лет	62,2±8,6	65,1±9,0	0,047
«Стаж» АГ, лет	11,4±8,4	13,8±11,2	≥0,05
«Стаж» БНДП, лет	-	8,8±11,7	-
Курение, в т.ч. в прошлом, n (%)	44,8%	42,0%	≥0,05
Индекс курения, п/л	9,0±16,3	11,6±19,2	≥0,05
Работа во вредных условиях, n (%)	25,3%	52,2%	0,001
Установлена группа инвалидности	19,5%	43,5%	0,001
Одно сопутствующее заболевание	33,3%	26,1%	≥0,05
Два или более сопутствующих заболеваний	48,3%	49,3%	≥0,05
ИБС	16,1%	10,1%	≥0,05
СВА	3,4%	2,9%	≥0,05
Реваскуляризация в анамнезе	8,0%	4,3%	≥0,05
ОНМК	5,7%	5,8%	≥0,05
Эндокринные заболевания/СД	18,4%/5,7%	17,4%/11,6%	≥0,05/≥0,05
Заболевания ОДА	2,3%	11,6%	0,019
Заболевания ЖКТ	20,7%	15,9%	≥0,05
ИМТ, кг/м ²	30,8±4,6	30,2±5,5	≥0,05
ОФВ ₁	2,6±0,7	1,9±0,8	<0,0001
ОФВ ₁ пост	2,8±0,6	2,1±0,8	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	90,6±19,9	93,1±17,3	≥0,05
СКФ, мл/мин	83,6±28,5	75,3±25,3	≥0,05
Лейкоциты крови, клеток × 10 ⁹ /л	7,1±1,7	7,5±1,5	≥0,05

БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АГ – артериальная гипертензия, п/л – пачка/лет, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СВА – суправентрикулярные аритмии (пароксизмальные фибрилляция предсердий и наджелудочковая тахикардия), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, СД – сахарный диабет, ОДА – опорно-двигательный аппарат, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую сек, ОФВ₁ пост – объем форсированного выдоха за первую сек через 15-20 мин после ингаляции салбутамола, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault

Результаты

В качестве потенциальных кандидатов для участия в исследовании было оценено 385 пациентов. Критериям включения/исключения соответствовало 156 больных АГ II-III стадии, мужчин – 43 (27,6%), женщин – 113 (72,4%). Средний возраст участников составил 63,4±8,8 лет (женщин 63,9±8,6, мужчин 62,3±9,3 лет). В 1-ю группу включено 87 пациентов, во 2-ю – 69 (49 с БА, 20 с ХОБЛ).

Пациенты двух групп не отличались по полу, давности АГ, курению, числу лиц с сопутствующими заболеваниями, за исключением болезней опорно-двигательного аппарата, уровню клинического АД и частоте сердечных сокращений (ЧСС), АД и ЧСС в ортостазе (табл. 1 и 2). Однако 2 группа (АГ+БНДП) оказалась старше (65,2±9,0 и 62,2±8,5 лет, p<0,05), среди этих пациентов было в 2 раза больше лиц, работавших во

вредных условиях (у 44 – работа в угольных шахтах или с химическими веществами, у 7 – воздействие сверхвысоких частот, ионизирующего облучения или холода); также пациенты с БНДП имели более высокое амбулаторное САД и ночное ДАД, меньшую СНС АД (табл. 1, 2). В среднем в обеих группах значения клинического АД превышали целевой уровень, а амбулаторное АД было в пределах пороговых значений (табл. 2). В табл. 3 представлены принимавшиеся пациентами АГП. 85% пациентов с БНДП применяли регулярную терапию этих заболеваний: длительно действующие β₂-агонисты – 55,1%, ингаляционные глюкокортикостероиды – 50,7%, а также коротко действующие β₂-агонисты – 30,0%, коротко действующие м-холинолитики – 18,8%, препараты аминофиллина – 7,2%, длительно действующие м-холинолитики – 4,3%, антилейкотриеновые препараты – 2,9%.

Table 2. The main blood pressure characteristics at the enrollment visit

Таблица 2. Основные показатели артериального давления на визите включения

	1 группа (БНДП-) n=87	2 группа (БНДП+) n=69	p
Клиническое АД, мм рт.ст.			
САД/ДАД	141,6±17,4/86,1±8,8	148,2±18,9/90,1±10,9	0,025/0,011
АД в ортостазе, мм рт.ст.:			
САД/ДАД	141,5±18,1/90,1±8,3	146,6±18,5/91,2±9,9	0,051/0,319
Амбулаторное АД (СМАД), мм рт.ст.:			
САД ₂₄ /ДАД ₂₄	120,1±10,7/72,2±6,7	127,6±11,1/75,1±7,5	<0,0001/0,013
САД _д /ДАД _д	123,3±11,2/75,3±7,3	130,1±11,2/77,6±7,4	<0,0001/0,053
САД _н /ДАД _н	108,5±11,8/61,7±6,9	117,0±15,0/65,9±10,0	<0,0001/0,009
Амбулаторное АД (СКАД), мм рт.ст.:			
САД _{ув} /ДАД _{ув}	125,5±13,9/77,5±7,9	136,3±14,0/81,1±9,3	<0,001/0,011
САД _у /ДАД _у	124,9±15,1/78,2±8,6	137,4±16,0/82,5±10,3	<0,001/0,004
САД _в /ДАД _в	126,1±13,7/76,9±7,9	135,1±13,9/79,6±8,9	<0,001/0,048
СНС (СМАД), %:			
САД/ ДАД	11,9±7,0/17,8±7,0	10,1±8,0/15,1±10,0	0,159/0,060

БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СМАД – суточное мониторирование АД, 24 – среднесуточный показатель, д – средненежный показатель, н – усредненный показатель в ночные часы, ув – усредненные показатели утренних и вечерних измерений, у – усредненные утренние значения, в – усредненные вечерние значения, СКАД – самоконтроль АД, СНС – степень ночного снижения

Анализ краткосрочной вариабельности артериального давления

А. Внутривизитная вариабельность клинического АД на каждом из трех визитов

Оценивали SD САД и ДАД. Различий между группами по данному виду ВАД не выявлено.

Б. 24-часовая ВАД

Оценивалась вариабельность среднесуточного, дневного и ночного АД по показателю SD, а также ARV₂₄. Различия были статистически значимыми для SD САД_н на визите 1. Некоторые другие показатели ВАД у больных с БНДП также были выше, но на уровне тенденции к статистической значимости различий между группами (p=0,095-0,055; табл. 4).

Анализ среднесрочной вариабельности артериального давления

Среднесрочную ВАД оценивали путем анализа всех выполненных при СКАД измерений на каждом визите (SD и ARV). Показатели вариабельности ДАД между группами не различались. Значения SD и ARV САД были выше в группе 2 на визитах 1 и 3 (p=0,054-0,093), но статистически значимо более высоким было только SD САД утром на визите 1 (табл. 5).

Анализ долгосрочной вариабельности артериального давления

При оценке долгосрочной ВАД применяли показатели АД, полученные всеми тремя методами измерения. Вариабельность клинического АД оценивалась

традиционно (visit-to-visit) и между группами не отличалась. Аналогичная методика была применена для СМАД и СКАД. Были выявлены более высокие значения ряда параметров долгосрочной ВАД по данным СМАД у больных с БНДП (табл. 6). Результаты анализа СКАД продемонстрировали значимые различия вариабельности ДАД в утренние часы – этот показатель, наоборот, был выше у больных АГ без БНДП. При этом значения VIM САД были выше в группе с БНДП.

Многофакторный анализ

В логистической регрессии была изучена взаимосвязь ВАД с различными исходными характеристиками пациентов (социально-демографическими, антропометрическими, клинико-анамнестическими, включая сопутствующие заболевания, с классами АГП и их количеством, препаратами для лечения БНДП). Для оценки отобрали наиболее существенно отличающиеся между группами показатели ВАД, а именно – дневные и ночные параметры SD САД (СМАД).

Фактором, статистически значимо ассоциированным с повышенной ВАД днем, оказалось САД в ортостазе; отрицательная взаимосвязь этого параметра ВАД была с исходным ОФВ₁ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Факторами, ассоциированными с повышенной ВАД ночью, были наличие ХОБЛ и креатинин сыворотки; отрицательная взаимосвязь выявлена с ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика и СКФ (табл. 7).

Table 3. Regular antihypertensive treatment and other medications at the enrollment visit

Таблица 3. Регулярно принимаемые антигипертензивные и другие препараты на визите включения

Группа препаратов	1 группа (БНДП-) n=87	2 группа (БНДП+) n=69	p
АРАII	44,8%	49,3%	≥0,05
β-адреноблокаторы	59,8%	20,3%	<0,0001
Антагонисты кальция	35,6%	50,7%	≥0,05
Диуретики	52,9%	39,1%	≥0,05
Ингибиторы АПФ	36,8%	33,3%	≥0,05
АИР	5,7%	10,1%	≥0,05
Антиагреганты, антикоагулянты	70,1%	33,3%	<0,0001
Статины	31,0%	15,9%	0,029
Антиаритмические	3,4%	2,9%	≥0,05
Гормоны щитовидной железы	3,4%	5,8%	≥0,05
Гипогликемические	2,3%	8,7%	≥0,05

БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), АРАII – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АИР – агонисты имидазолиновых I₁-рецепторов

Table 4. Short-term blood pressure variability according to the ambulatory blood pressure monitoring at the 1st and 3rd visits

Таблица 4. Краткосрочная ВАД по данным СМАД на 1-м и 3-м визитах

Показатели ВАД		1 группа (БНДП-)	2 группа (БНДП+)	p
Визит 1	SD САД ₂₄	14,1±0,7	14,3±0,8	0,086
	SD ДАД ₂₄	11,1±0,4	11,1±0,5	0,953
	SD САД _д	13,0±0,8	13,2±0,8	0,055
	SD ДАД _д	9,9±0,4	9,9±0,5	0,377
	SD САД _н	10,3±0,8	10,6±0,8	0,049
	SD ДАД _н	8,1±0,3	8,2±0,3	0,089
	ARV 24САД	10,4±0,6	10,5±0,7	0,103
	ARV 24ДАД	7,7±0,3	7,8±0,4	0,149
Визит 3	SD САД ₂₄	14,1±0,7	14,3±0,7	0,085
	SD ДАД ₂₄	11,1±0,4	11,1±0,5	0,811
	SD САД _д	12,9±0,8	13,2±0,8	0,082
	SD ДАД _д	9,9±0,4	9,9±0,5	0,379
	SD САД _н	10,3±0,8	10,6±0,8	0,078
	SD ДАД _н	8,1±0,3	8,2±0,3	0,140
	ARV 24САД	10,3±0,7	10,6±0,7	0,060
	ARV 24ДАД	7,7±0,3	7,8±0,4	0,095

ВАД – вариабельность артериального давления, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), SD – стандартное отклонение, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ARV – средняя реальная вариабельность АД, 24 – среднесуточный показатель, д – усредненный показатель в дневные часы, н – усредненный показатель в ночные часы

Анализ выживаемости

Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 29,3±8,0 мес (от 5,9 до 38,7 мес), в 1-й группе – 30,4±7,4 мес, во 2-й группе – 27,9±8,6 мес (p=0,053). Выбыли 13 пациентов. Из них 7 отказались от участия в исследовании на разных этапах, 4 умерли, 2 поменяли место жительства.

Зарегистрировано 32 конечные точки: смерть (4), ОНМК (1), ТИА (2), реваскуляризация артерий (7), развитие ХСН (2), фибрилляция предсердий (10) и

частая желудочковая экстрасистолия (4), стенокардия (6), стенозирующий атеросклероз нижних конечностей (синдром Лярише, реваскуляризация не проводилась – 1). Среди пациентов с конечными точками было больше мужчин, чем женщин (34,9% и 15,0% от их общего числа, соответственно; p=0,006). Количество конечных точек в обеих группах составило 16 (p=0,466). У больных ХОБЛ конечных точек было статистически значимо больше, чем у больных БА (у 40% и 17% пациентов, соответственно, p=0,021). При-

Table 5. Mid-term blood pressure variability according to home blood pressure measurement at each visit
Таблица 5. Среднесрочная ВАД по данным СКАД на каждом визите

	Показатели ВАД	1 группа (БНДП-)	2 группа (БНДП+)	p
Визит 1	SD САД _{ув}	10,1±0,6	10,3±0,6	0,054
	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,6	0,048
	SD САД _в	9,2±0,5	9,4±0,5	0,071
	ARV САД	6,4±0,5	6,5±0,5	0,093
Визит 2	SD САД _{ув}	10,1±0,6	10,2±0,6	0,116
	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,6	0,116
	SD САД _в	9,2±0,5	9,4±0,5	0,128
	ARV САД	6,4±0,5	6,5±0,5	0,128
Визит 3	SD САД _{ув}	10,1±0,6	10,3±0,5	0,073
	SD САД _у	8,6±0,6	8,8±0,5	0,074
	SD САД _в	9,2±0,5	9,4±0,5	0,064
	ARV САД	6,4±0,5	6,5±0,5	0,062

ВАД – вариабельность артериального давления, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), SD – стандартное отклонение, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ARV – средняя реальная вариабельность АД, ув – усредненные показатели утренних и вечерних измерений, у – усредненный показатель в утренние часы, в – усредненный показатель в вечерние часы

Table 6. Long-term blood pressure variability (12 months)
Таблица 6. Долгосрочная ВАД (12 мес)

Методы измерения АД	Показатели ВАД	1 группа (БНДП-)	2 группа (БНДП+)	p
СМАД (1-3)	SD САД ₂₄	6,9±2,1	7,6±1,9	0,038
	SD ДАД ₂₄	4,4±0,7	4,5±0,6	0,307
	SD САД _у	9,0±1,5	9,5±1,6	0,046
	SD ДАД _у	6,7±0,4	6,9±0,5	0,062
	SD САД _д	7,4±2,1	8,1±1,9	0,043
	SD ДАД _д	4,8±0,5	4,9±0,4	0,330
	SD САД _в	7,9±1,6	8,4±1,5	0,056
	SD ДАД _в	5,3±0,4	5,3±0,4	0,863
	SD САД _н	8,9±1,5	9,4±1,5	0,048
	SD ДАД _н	5,8±0,8	6,0±0,9	0,069
СКАД (1-2-3)	SD САД _{ув}	6,2±0,3	6,2±0,3	0,830
	SD ДАД _{ув}	3,7±0,2	3,6±0,2	0,084
	SD САД _у	6,8±0,6	6,7±0,6	0,148
	SD ДАД _у	4,3±0,3	4,1±0,3	0,034
	SD САД _в	7,0±0,8	7,1±0,7	0,446
	SD ДАД _в	4,1±0,4	4,1±0,3	0,958
	VIM САД	7,0±2,1	7,6±1,9	0,047
	VIM ДАД	4,4±0,7	4,5±0,7	0,400

АД – артериальное давление, ВАД – вариабельность артериального давления, БНДП – болезни нижних дыхательных путей (астма или ХОБЛ), СМАД – суточное мониторирование АД, СКАД – самоконтроль АД, 1,2,3 – номер визита, SD – стандартное отклонение, VIM – вариабельность АД, независимая от среднего, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, 24 – среднесуточный показатель, у – усредненный показатель в утренние часы, д – усредненный показатель в дневные часы, в – усредненный показатель в вечерние часы, н – усредненный показатель в ночные часы, ув – усредненные показатели утренних и вечерних измерений

чины смерти двух пациентов 1-й группы – острая сердечная недостаточность (мужчина) и онкологическое заболевание (мужчина), признаков которого на момент включения в исследование не было. Причины смерти двух пациентов с ХОБЛ: острая сердечная не-

достаточность (женщина) и прогрессирующая дыхательная недостаточность (мужчина).

Кумулятивные выживаемость и риск в группе больных АГ с БНДП оказались хуже, чем у больных АГ без данной патологии (рис. 1). Предикторами неблаго-

Table 7. Factors associated with increased variability of systolic blood pressure
Таблица 7. Факторы, взаимосвязанные с повышенной вариабельностью САД

На визите 1	Факторы	β	χ^2 -Вальда	p
SD САД днем ≥13,0 мм рт.ст.*	ОФВ ₁	-0,953	17,556	<0,0001
	СКФ ≥82,0 мл/мин**	-1,991	30,629	<0,0001
	САД в ортостазе >140 мм рт.ст.**	0,806	5,297	0,021
	Constant	2,115	9,479	0,002
SD САД ночью ≥10,5 мм рт.ст.*	ХОБЛ	2,064	6,322	0,012
	ОФВ ₁ пост	-0,850	7,213	0,007
	СКФ ≥82,0 мл/мин**	-0,931	4,148	0,042
	Креатинин ≥83,0 ммоль/л**	0,988	4,358	0,037
	Constant	1,010	1,064	0,302

*пороговое значение определено по результатам дисперсионного анализа данных, **пороговое значение соответствует третьему квинтилю

САД – систолическое артериальное давление, SD – стандартное отклонение, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую сек исходный (до ингаляции сальбутамола), СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОФВ₁ пост – объем форсированного выдоха за первую сек через 15-20 мин после ингаляции бронхолитика

Table 8. Endpoint related factors in survival analysis
(n=156)

Таблица 8. Факторы, взаимосвязанные с конечными точками в анализе выживаемости

Параметр	β	χ^2 -Вальда	p
СВА	2,231	14,780	<0,0001
SD ДАДн	1,796	7,155	0,007
Уровень лейкоцитов крови	0,241	4,257	0,039
СНС ДАД	-5,335	4,972	0,026
Принадлежность к группе с БНДП	0,140	0,130	0,718

СВА – суправентрикулярные нарушения ритма сердца, СНС ДАД – степень ночного снижения диастолического артериального давления, SD ДАДн – вариабельность диастолического артериального давления в ночные часы, БНДП – болезни нижних дыхательных путей

приятных исходов оказались нарушения ритма сердца, SD ДАДночь, уровень лейкоцитов в крови (прямая связь) и СНС АД (обратная связь). Наличие БНДП, как и других сопутствующих заболеваний, включая ИБС, СД, не вносило вклад в развитие конечных точек (табл. 8).

Обсуждение

Существует много причин колебаний АД: от биологических (например, циркадные изменения и изменения, обусловленные разной выраженностью физической или психоэмоциональной активности, патологическими процессами), куда входит и ВАД, до связанных с неправильными (по разным причинам) результатами измерений АД [16,17]. Определений ВАД в настоящее время несколько. В отечественной научной литературе конца XX века 24-часовая ВАД характеризовалась как отклонение от кривой суточного ритма [11]. Более универсальное определение было предложено сотрудниками НМИЦ ПМ: вариабель-

ность – это отклонения АД от систематического тренда, как правило, выражаемые с помощью SD или родственных SD индексов [18]. В соответствии с рекомендациями РМОАГ, ВАД являются колебания АД, превышающие физиологическую норму [19], однако это определение представляется менее точным [20].

В нашем исследовании мы изучали как многочисленные показатели вариабельности, так и другие характеристики АД. Как и в ряде других работ, продемонстрировано, что у включенных в наблюдение пациентов с БНДП отмечались более высокие показатели АД и его вариабельности, чем у других больных АГ. Научная новизна представленного исследования заключается в подробном, систематическом изучении ВАД с учетом исходов. Из трех методов регистрации АД наиболее значимые отличия ВАД между группами больных получены при анализе результатов СМАД, что относится как к краткосрочной, так и к долгосрочной ВАД. При этом выявлено прогностическое значение показателей ВАД, доступных для оценки в рутинной практике врача функциональной диагностики (SD САД в дневной и ночной периоды, SD ДАД ночью). Ранее, например в работах В.С. Задионченко и соавт., было отмечено более высокое значение СНС АД у больных ХОБЛ [21]. Однако наше исследование показало независимое от СНС АД прогностическое значение ВАД (табл. 8). Следует отметить, что СНС АД является наиболее изученным показателем суточного профиля АД у больных АГ с сопутствующими хроническими БНДП. Отнесение этого показателя к ВАД, согласно мнению большинства специалистов, не вполне точно [22,23].

На основании результатов нашей работы можно полагать, что патогенетической причиной повышения ВАД у больных с БНДП являются именно респираторные нарушения и обструкция дыхательных путей, т.к. многофакторный анализ не подтвердил взаимосвязи ВАД с приемом разных групп препаратов для лечения

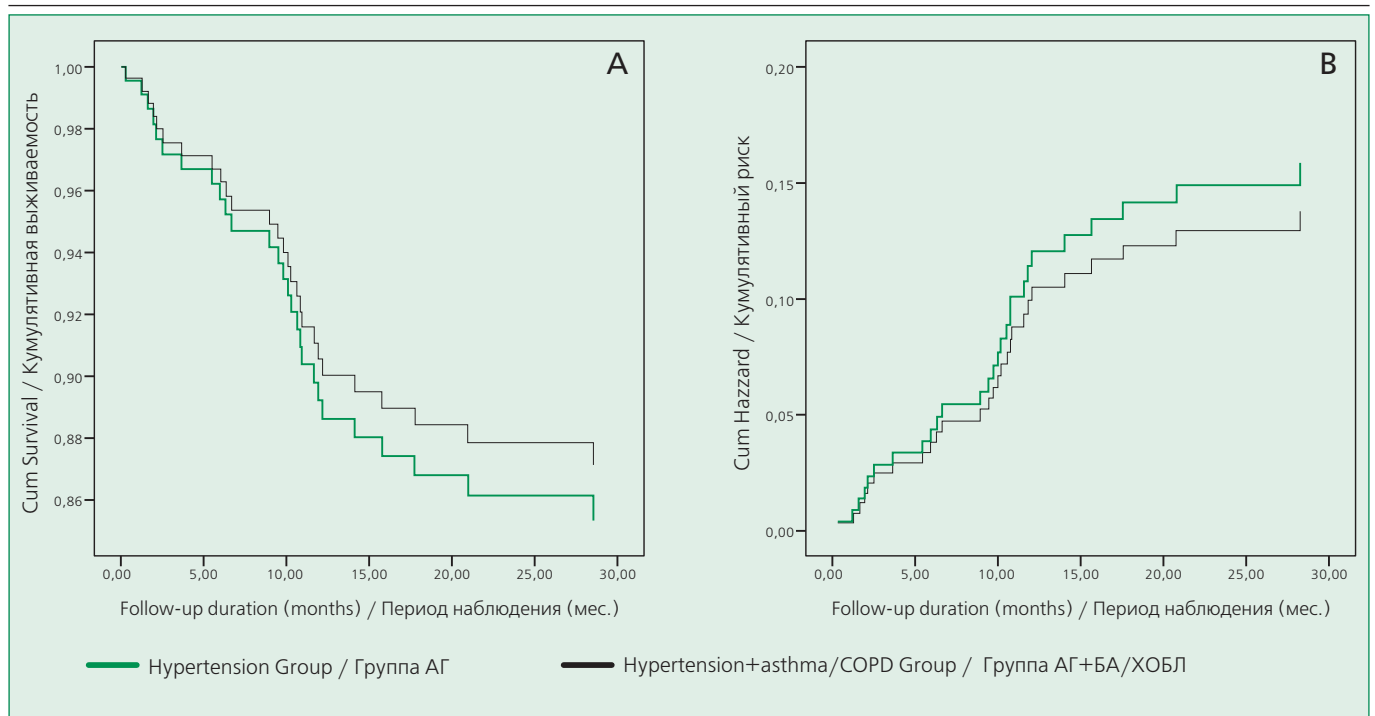


Figure 1. Cumulative survival (A) and cumulative risk (B) in hypertensive patients with and without lower airway diseases (average follow-up 29.3±8.0 years; n=156)

Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость (А) и кумулятивный риск (В) у больных АГ с и без БНДП (средняя длительность наблюдения 29,3±8,0 лет; n=156)

ХОБЛ и БА, включая ингаляционные и пероральные бронхолитики, а также с наличием ишемической болезни сердца, сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний. Представляется важным, что факторы, ассоциированные в нашем исследовании с ВАД (ОФВ₁, креатинин, СКФ), являются маркерами сердечно-сосудистого риска [24,25]. Весьма существенно, что ночная ВАД влияет на исходы больных АГ, независимо и наряду с СНС АД, пароксизмальными суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, показателем лейкоцитов крови (как признака системного воспаления).

Ограничения исследования: не все пациенты с БНДП получали базисную терапию (85%), имелась диспропорция в количестве пациентов с БА и ХОБЛ, число визитов для оценки долгосрочной ВАД было от-

носительно небольшим. Несмотря на это, мы считаем, что полученные результаты подтверждают клиническое значение ВАД у больных АГ с БНДП. Согласно полученным данным, информативными оказались стандартные показатели 24-часовой ВАД, что подтверждает целесообразность использования СМАД для обследования больных АГ с БНДП. Актуальной остается дальнейшая разработка подходов к ведению таких больных АГ, включая лечение как самой АГ, так и коморбидной патологии.

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. Celik M., Yuksel U.C., Yildirim E., et al. The relationship between blood pressure variability and Pooled Cohort Risk Assessment Equations 10-year cardiovascular risk score. *Blood Pressure Monitoring*. 2016;5(21):282-7. doi:10.1097/MBP.0000000000000200.
2. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012;59:1091-3. doi:10.1161/HYPERTENSION.112.193037.
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9. doi:10.1183/09031936.00012408.
4. The top 10 causes of death. WHO news, 24 May 2018. [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
6. Corlateanu A., Covantev S., Mathioudakis A.G., et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Investig*. 2016;54(6):387-396. doi:10.1016/j.resinv.2016.07.001.
7. Karoli N.A., Rebrov A.P., Roshchina A.A. Features of the daily monitoring of blood pressure in patients with bronchial asthma. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2008;4(4):42-6 (In Russ.) [Каполи Н.А., Ребров А.П., Рощина А.А. Особенности суточного мониторингирования артериального давления у больных бронхиальной астмой. *Саратовский Научно-Медицинский Журнал*. 2008;4(4):42-6].

8. (In Russ.) [Кароли Н.А., Долишня Г.Р., Ребров А.П. Взаимосвязь суточного профиля артериального давления и суточного показателя жесткости артерий у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XIII международной научно-практической конференции. Новосибирск: СибАК; 2012].
9. Bazdyrev E.D., Gerasimova E.B., Polikutina O.M., et al. Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinician. 2014;1:22-7. (In Russ.) [Баздырев Е.Д., Герасимова Е.Б., Поликутина О.М., и др. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Клиницист. 2014;1:22-7].
10. van Gestel A.J., Clarenbach C.F., Stöwhas A.C., et al. The speed of blood pressure fluctuations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart, Lung and Circulation. 2014;3(23):280-6. doi:10.1016/j.hlc.2013.08.010.
11. Rogozha A.N., Nikol'skiy V.P., Oshepkova E.V. et al. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. Methodical issues. Moscow: RKNKP; 1997 (In Russ.) [Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. М.: РКНKP; 1997].
12. Oganov R.G., Deev A.D., Gorbunov V.M. Comparative informational content of various methods of analyzing the results of daily blood pressure monitoring in assessing the effectiveness of antihypertensive therapy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2003;1:17-25 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Деев А.Д., Горбунов В.М. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2003;1:17-25].
13. Engström G., Wollmer P., Hedblad B., et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914"; Malmö, Sweden. Circulation. 2001;103:3086-91.
14. Mena L., Pintos S., Queipo N.V., et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J Hypertens. 2003;23:505-11. doi:10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a.
15. Da J., Zhang Z., Shen Y., et al. Blood pressure variability is independent of systolic pressure in adolescent and young adult patients undergoing hemodialysis. Pediatr Res. 2018;83(3):615-21. doi:10.1038/pr.2017.293.
16. Rose G. Standardisation of observers in blood-pressure measurement. Lancet. 1965;7387(285):673-4. doi:10.1016/S0140-6736(65)91827-1.
17. Sharman J.E., Howes F., Head G.A., et al. How to measure home blood pressure: recommendations for healthcare professionals and patients. Aust Fam Physician. 2016;45(1):31-4.
18. Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(6):810-8. (In Russ.) [Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(6):810-8]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818.
19. Chazova I.E. Optimization of antihypertensive therapy from the position of correction of increased blood pressure variability - an additional reduction in the risk of cardiovascular complications. Conclusion of the Council of Experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Atmosphere. Cardiology News. 2013;1:29-32 (In Russ.) [Чазова И.Е. Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Заключение Совета экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013;1:29-32].
20. Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Volkov D.A. Problems of assessing seasonal blood pressure variability. Preventive Medicine. 2017;5:81-9 (In Russ.) [Горбунов В.М., Смирнова М.И., Волков Д.А. Проблемы оценки сезонной вариабельности артериального давления. Профилактическая Медицина. 2017;5:81-9]. doi:10.17116/profmed201720583-89.
21. Adasheva T.V., Fedorova I.V., Zadionchenko V.S., et al. Clinical and functional characteristics of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart: A Journal for Practicing Physicians. 2009;6(8):345-50 (In Russ.) [Адашева Т.В., Федорова И.В., Задюченко В.С., и др. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Сердце: Журнал для Практикующих Врачей. 2009;6(8):345-50].
22. Stergiov G.S., Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. Hypertension. 2011;57:1041-2.
23. Parati G., et al. Assessment and management of blood pressure variability. Nat Rev Cardiol. 2013;10:143-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172924.
24. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:333-9. doi:10.1164/rccm.2110093.
25. Cardiovascular prophylaxis (2017). Russian national recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика (2017). Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]

About the Authors:

Marina I. Smirnova – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Kurekhyan Armine Saribekovna – MD, Cardiologist, Balashikha Municipal Hospital named after A. M. Degonsky

Yana N. Koshelyaevskaya – Programmer, Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Сведения об авторах

Смирнова Марина Игоревна – к.м.н., в.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

Курехян Армине Сарибековна – врач-кардиолог, Балашихинская ГБ им. А. М. Дегонского

Кошеляевская Яна Николаевна – программист, лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

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

Перспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности

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 безопасность медикаментозной кардиоверсии (МКВ) новым антиаритмическим препаратом Рефралон с электрической кардиоверсией (ЭКВ) у больных персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. 60 больных персистирующей формой ФП были рандомизированы в группы ЭКВ (n=30) и МКВ (n=30). Статистически значимые различия по основным клиническим характеристикам (возраст, пол, длительность анамнеза заболевания и давность текущего эпизода ФП, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, эхокардиографические параметры) между группами отсутствовали. После предварительного обследования, исключившего противопоказания, в условиях блока интенсивной терапии проводилась попытка восстановления синусового ритма (СР). В группе ЭКВ применяли 2 попытки восстановления синусового ритма (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. В ходе исследования не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии продолжительностью >3,0 с. Таким образом, статистически значимых различий по первичным критериям безопасности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено. В группе МКВ у 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР отмечалось увеличение продолжительности интервала QT>500 мс. В группе ЭКВ удлинение интервала QT отмечено у 1 больного (3,3%); при этом 95% доверительный интервал (95%ДИ) для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала QT>500 мс) составил 0,02-0,38. У 1 пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия, которая разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения. При этом 95%ДИ для вторичного критерия безопасности (брадикардии) составил -0,04-0,04.

Заключение. МКВ с использованием Рефралона в дозах 10-30 мкг/кг по первичным критериям безопасности и части вторичных критериев безопасности (вероятности развития брадиаритмий) не уступает ЭКВ при восстановлении СР у больных персистирующей ФП. Более частое регистрируемое увеличение продолжительности интервала QT>500 мс указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая и 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 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):826-830. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety

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. To compare safety 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 significant 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. There were no mortality, stroke, transient ischemic attack, ventricular arrhythmia, asystole longer than 3,0 sec (primary safety criteria) in both groups. Prolongation of QT interval longer than 500 ms observed in 1 of 30 patients (3,3%) in DCC group and in 7 of 30 patients (23,3%) in PCV group. 2 patients (one patient in each group; 3,3%) developed asymptomatic bradycardia after conversion to SR that resolved spontaneously within 30 minutes. 95% confidence interval (95%CI) for secondary safety criteria is [0,02-0,38] for QT prolongation and [-0,04-0,04] for bradycardia.

Conclusion. Safety of PCV is noninferior to DCC in patients with persistent AF in terms of primary safety criteria and bradyarrhythmias. More frequent QT interval prolongation to values >500 ms observed in PCV group points to necessity of precautions with use of the drug.

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 2: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):826-830. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830

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

Received / Поступила: 16.08.2018

Accepted / Принята в печать: 26.09.2018

Естественное течение заболевания у большинства пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) характеризуется постепенным прогрессированием – увеличением времени эпизодов аритмии и сокращением интервалов между возникновением последующих приступов. Таким образом, персистирующая ФП является более тяжелой формой заболевания, при которой в миокарде предсердий произошли изменения (так называемое «ремоделирование»), способствующие длительному сохранению аритмии, ее самоподдержанию [1,2]. Спонтанное восстановление синусового ритма (СР) у больных персистирующей ФП возможно, но, в отличие от пароксизмальной формы заболевания, происходит очень редко, и вероятность такого события в данный момент времени крайне мала [3]. Несмотря на то, что персистирующая ФП является более стабильным клиническим состоянием, необходимость восстановления СР отмечается у большинства больных в связи с плохой переносимостью аритмии, невозможностью обеспечения адекватного контроля частоты желудочковых сокращений на фоне ФП и/или вторичным снижением фракции выброса левого желудочка [4].

Вместе с тем, процедура кардиоверсии у больных персистирующей формой ФП чаще сопровождается кардиоэмболическими и аритмическими осложнениями, чем у больных пароксизмальной формой заболевания [5]. В ходе клинических исследований эффективность медикаментозной кардиоверсии (МКВ) с использованием нового антиаритмического препарата Рефралон в купировании персистирующей ФП составила 88%, что не уступает эффективности электрической кардиоверсии (ЭКВ). Индукция неустойчивых пробежек полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* (TdP) при использовании Рефралона отмечалась всего в 1% случаев [6]. Тем не менее, 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 проведенного исследования, оценка мощности, критерии включения и исключения больных, рандомизация, принцип замещения выбывших больных, а также использованные статистические методы рассмотрены в первой части статьи. Там же подробно описаны процедуры МКВ и ЭКВ, выполнявшиеся включенным больным [7].

Критерии безопасности

Оценка безопасности лечения проводилась в течение 24 ч после ЭКВ или начала введения Рефралона. Если в результате медицинского вмешательства отмечалось возникновение нежелательных явлений, наблюдение за пациентом продолжалось до их разрешения.

В качестве первичных критериев безопасности были приняты:

1. Летальный исход или развитие состояния, представляющего непосредственную угрозу жизни больного (в т.ч. острой сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения).

2. Регистрация клинически значимых желудочковых аритмий (частой желудочковой экстрасистолы, устойчивых и неустойчивых пробежек желудочковой тахикардии, тахикардии типа TdP, фибрилляции желудочков).

3. Возникновение асистолии, продолжительностью >3,0 с.

В качестве вторичных критериев безопасности были приняты:

1. Увеличение продолжительности интервала QT>500 мс, не сопровождавшееся желудочковыми аритмиями.

2. Возникновение клинически значимых нарушений проводимости (снижение ЧСС<50 уд/мин на фоне сохранения ФП, регистрация синусовой брадикардии, синоатриальных блокад, любых нарушений атриовентрикулярной проводимости, отсутствовавших ранее блокад ножек пучка Гиса после восстановления СР).

3. Любые нежелательные изменения в состоянии пациента, которые, по мнению исследователей, могли быть обусловлены проводившимся медицинским вмешательством.

Ограничения исследования

Цель исследования – подтверждение или опровержение отсутствия меньшей эффективности МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ. Его мощность может быть недостаточна для подтверждения большей безопасности того или иного способа восстановления СР. В исследование не включены больные тяжелой сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом. В настоящее время применение Рефралона у этих пациентов не изучено. Следует отметить, что в исследование включали больных персистирующей формой ФП в связи с тем, что эта форма ФП является наиболее «тяжелой», интерпретация результатов исследования на всех больных ФП должна производиться с осторожностью (прежде всего, в связи с потенциально меньшим риском осложнений кардиоверсии при купировании непродолжительных эпизодов ФП) [4-5].

Результаты

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в первой части статьи. В группы МКВ и ЭКВ включены по 30 больных. Статистически значимые различия по основным анализируемым параметрам между двумя группами больных выявлены не были [7].

Анализ безопасности

Ни у одного из включенных в исследование пациентов процедура кардиоверсии не сопровождалась осложнениями, угрожающими жизни больного. Не отмечено ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки, желудочковых аритмий, асистолии, продолжительностью >3,0 с. Таким образом, статистически достоверных различий по первичным критериям безопасности между группами ЭКВ и МКВ не отмечено.

В группе МКВ у 7 из 30 пациентов (23,3%) после восстановления СР отмечалось увеличение продолжительности интервала QT > 500 мс. Трем из них препарат был введен в дозе 10 мг/кг, одному больному – в дозе 20 мг/кг, двум больным – в дозе 30 мг/кг. Максимальная продолжительность интервала QT составила 540 мс. В группе ЭКВ удлинение интервала QT до 510 мс отмечено у одного больного (3,3%), которому восстановление СР проводилось на фоне поддерживающей антиаритмической терапии соталолом в дозе 160 мг/сут. При этом 95% доверительный ин-

тервал (95%ДИ) для вторичного критерия безопасности (удлинения интервала QT > 500 мс) составил 0,02-0,38.

У одного пациента в каждой из групп (3,3%) после купирования ФП отмечалась синусовая брадикардия (45 уд/мин у пациента в группе ЭКВ и 48 уд/мин у пациента группы МКВ), которая не сопровождалась клиническими проявлениями, и разрешилась самостоятельно в течение 30 мин наблюдения. Следует отметить, что в группе ЭКВ синусовая брадикардия была отмечена у пациента, не получавшего поддерживающую антиаритмическую терапию. При этом 95%ДИ для вторичного критерия безопасности (брадикардии) составил -0,04-0,04.

Ни у кого из включенных в исследование больных не было зарегистрировано нарушений атриовентрикулярной проводимости. У 26 из 30 больных (86,7%) из группы МКВ после введения Рефралона отмечено появление комплексов QRS с аберрантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП. После восстановления СР нарушения внутрижелудочковой проводимости отмечались только при наджелудочковой экстрасистолии.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Обсуждение

Как уже было упомянуто, персистирующая ФП является более тяжелой формой заболевания. Процедура кардиоверсии при ней чаще сопровождается осложнениями, среди которых отмечаются и представляющие угрозу жизни больного (кардиоэмболические ишемические инсульты, желудочковые аритмии, продолжительные асистолии) [5]. Отсутствие различий по первичным критериям безопасности свидетельствует о том, что эти осложнения отмечаются редко. Оба этих метода могут быть использованы для восстановления СР у больных персистирующей ФП.

Электрофизиологические эффекты препарата (увеличение длительности среднего сердечного цикла и увеличение длительности рефрактерных периодов различных отделов проводящей системы сердца) позволяли ожидать более частого возникновения клинически значимых нарушений проводимости при МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ [8], но различий между группами сравнения по этому вторичному критерию безопасности отмечено не было. Появление комплексов QRS с аберрантным внутрижелудочковым проведением по типу блокады правой или левой ножки пучка Гиса на фоне продолжающейся ФП является характерным проявлением действия Рефралона (увеличение длительности рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье), и отмечается у большинства больных (у 26 из 30; 86,7%). Следует

Table 1. Comparison of safety criteria in the study

Таблица 1. Сравнение критериев безопасности в исследовании

Сравниваемый критерий	ЭКВ	МКВ	ДИ
Первичные критерии безопасности:			
• развитие состояний, представляющих непосредственную угрозу для жизни или летальный исход;	0 из 30	0 из 30	–
• клинически значимые желудочковые аритмии;	0 из 30	0 из 30	–
• асистолия длительностью > 3,0 сек	0 из 30	0 из 30	–
Вторичные критерии безопасности:			
• удлинение интервала QT > 500 мс;	1 из 30 (3,3%)	7 из 30 (23,3%)	[0,02-0,38]
• Клинически значимые нарушения проводимости	1 из 30 (3,3%)	1 из 30 (3,3%)	[-0,04-0,04]
• Любые нежелательные изменения в состоянии пациента	0 из 30	0 из 30	–
ДИ – доверительный интервал, МКВ – медикаментозная кардиоверсия, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКВ – электрическая кардиоверсия			

подчеркнуть, что после восстановления СР блокада ножек пучка Гиса у этих пациентов регистрировались только в комплексах QRS наджелудочковой экстрасистолии.

В ходе исследования не отмечено ни одного случая полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*. Вместе с тем, риск возникновения данной формы аритмии возрастает с увеличением продолжительности интервала QT и становится существенным, когда его продолжительность превышает 500 мс [9, 10]. Выявленное значимое различие по вторичному критерию безопасности – увеличению продолжительности интервала QT > 500 мс (более частое возникновение в группе МКВ) – указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата, а также на необходимость продолжения пострегистрационных исследований препарата с целью выявления дополнительных факторов риска желудочкового аритмогенного действия и путей его предотвращения.

Заключение

Таким образом, МКВ с использованием Рефралона представляется достаточно безопасной альтернативой ЭКВ при восстановлении СР у больных ФП. В ходе проведенного исследования опасные для жизни больных осложнения, принятые в качестве первичных критериев безопасности, зарегистрированы не были.

Проведение МКВ Рефраломом не сопровождается более высоким риском возникновения клинически значимых нарушений проводимости и брадикардии по сравнению с ЭКВ.

Более частое увеличение длительности интервала QT > 500 мс при МКВ с использованием Рефралона по сравнению с ЭКВ указывает на необходимость соблюдения мер предосторожности при использовании препарата (исключение факторов, способствующих удлинению интервала QT, применение препарата в условиях блока интенсивной терапии с последующим наблюдением пациента, исключение одновременного приема препаратов, увеличивающих продолжительность интервала QT), а также говорит о важности продолжения исследований по оценке безопасности препарата.

Конфликт интересов. Авторы статьи работают в учреждении, которое принимало участие в разработке исследуемого препарата. Последнее не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The authors of the article work in the institution that participated in the development of the study drug. This did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

References / Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Tejan-Sie S.A., Murray R.D., Black I.W. et al. Spontaneous conversion of patients with atrial fibrillation scheduled for electrical cardioversion: an ACUTE trial ancillary study. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(9):1638-43. doi:10.1016/j.jacc.2003.06.008.
3. Lip G.Y., Laroche C., Ioachim P.M. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). Eur Heart J. 2014;35(47):3365-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
4. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31(19):2369-429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
5. Hellman T., Kiviniemi T., Nuotio I. et al. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2018; 41(7):966-71. doi:10.1002/clc.22986.
6. Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. et al. Conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm using novel class III antiarrhythmic drug Niferidile. Vestnik Aritmologii. 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. 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):664-9. (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное 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):664-9] doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
8. Mironov N.Y., Golitsyn S.P., Sokolov S.F. et al. Electrophysiologic effects and antiarrhythmic effectiveness of new class III drug Niferidile in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Vestnik Aritmologii. 2012;70:5-13 (In Russ.) [Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила. Сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. Вестник Аритмологии. 2012;70:5-13].
9. Rytova A.I., Khlebush E.Y., Shcherbakova N.V. et al. Modern probabilistic and statistical approaches to search for nucleotide sequence options associated with integrated diseases. Russian Journal of Genetics. 2017;53(10):1091-104. (In Russ.) [Рытова А.И., Хлебущ Э.Ю., Щербакова Н.В. и др. Современные вероятностно-статистические подходы к поиску вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с комплексными заболеваниями. Генетика. 2017; 53(10):1153-69].
10. Sauer A.J., Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. Circulation. 2012;125(13):1684-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080887.

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

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

Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени

Екатерина Викторовна Борисова^{1,2}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1*}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина. Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации (ФК) валсартан/амлодипин (В/А) на уровень артериального давления (АД) в течение суток и показатели артериальной ригидности у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II стадии 1-2 степени.

Материал и методы. Ретроспективно была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию (n=38, возраст 49,7±7,0 лет), у которых в результате терапии ФК В/А был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (<140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности терапии ФК В/А и параметров жесткости сосудов (общеклинические данные, суточное мониторирование АД, объемная сфигмография, эхокардиография). Также была сформирована контрольная группа из здоровых людей с нормальным уровнем АД (n=86; возраст 48,8±5,8 лет), сопоставимая с пациентами основной группы по возрасту и полу.

Результаты. Через 12 нед терапии ФК В/А статистически значимо (p<0,001) снизились систолическое, диастолическое и пульсовое АД по данным суточного мониторирования. По данным объемной сфигмографии отмечено снижение CAVI справа с 8,9±1,3 до 7,3±1,4 (p=0,021), а также количества пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева с 31,6 до 10,5% (p=0,049). По данным оценки ригидности артерий в результате терапии ФК В/А на 23,6±8,6% снизился индекс аугментации с -23,0±17,1 до -28,9±18,7 (p=0,034). По данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов, получавших лечение ФК В/А, снизилась эффективная артериальная эластичность с 1,73±0,35 до 1,60±0,32 мм рт.ст. (p=0,016) и увеличился артериальный комплаенс с 1,30±0,38 до 1,43±0,34 мм рт.ст./мл (p=0,049).

Заключение. У нелеченых пациентов 40-65 лет с АГ II стадии 1-2 степени терапия ФК В/А обеспечивает эффективный контроль АД в течение суток и улучшает упруго-эластические свойства магистральных артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, жесткость артерий, суточное мониторирование артериального давления, объемная сфигмография, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, валсартан, амлодипин.

Для цитирования: Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертонией 1-2 степени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):831-839. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839

The Impact of Valsartan/Amlodipine Single-Pill Combination on Blood Pressure and Vascular Stiffness in Patients with Grade 1-2 Essential Arterial Hypertension

Ekaterina V. Borisova^{1,2}, Alexey I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova¹

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

² E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospekt. 17, Moscow, 111399 Russia

Aim. To investigate the impact of valsartan/amlodipine single-pill combination (V/A SPC) on arterial stiffness parameters and 24-hours blood pressure (BP) level in the middle-aged patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension (HT).

Material and methods. A group of patients with stage II grade 1-2 HT who had not previously received regular antihypertensive therapy (n=38, age 49.7±7.0 years) was retrospectively formed. All the patients were treated with V/A SPC and all of them achieved target office BP (<140/90 mm Hg). 12 weeks after reaching the target BP the assessment of V/A SPC therapy effectiveness and vascular stiffness (general clinical data, ambulatory BP monitoring, volume sphygmography, echocardiography) were performed in all included HT patients. Sex- and age-matched healthy people with normal BP (n=86, age 48.8±5.8 years) and in whom similar clinical and vascular stiffness data were available represented a control group.

Results. According to the ambulatory BP monitoring data systolic, diastolic and pulse BP significantly (p<0.001) decreased after the treatment with V/A SPC. Volume sphygmography has showed significant decrease in right-CAVI value from 8.9±1.3 to 7.3±1.4 (p=0.021) as well as a reduction the number of patients with a right- and/or left-CAVI>9.0 from 31.6 to 10.5% (p=0.049). According to an assessment of arterial stiffness the augmentation index decreased significantly by 23.6±8.6% from -23.0±17.1 to -28.9±18.7 (p=0.034). Transthoracic echocardiography data has demonstrated decrease in effective arterial elastance from 1.73±0.35 to 1.60±0.32 mm Hg (p=0.016) and increase in the arterial compliance – from 1.30±0.38 to 1.43±0.34 mm Hg/ml (p=0.049).

Conclusions. In naive patients 40-65 years old with stage II grade 1-2 HT antihypertensive therapy with V/A SPC provides effective 24 hours BP control and improves arterial stiffness parameters.

Keywords: arterial hypertension, arterial stiffness, ambulatory blood pressure monitoring, volumetric sphygmography, cardio-ankle vascular index (CAVI), single pill combination of antihypertensive drugs, valsartan, amlodipine.

For citation: Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. The Impact of Valsartan/Amlodipine Single-Pill Combination on Blood Pressure and Vascular Stiffness in Patients with Grade 1-2 Essential Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):839-847. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-839-847

Received / Поступила: 19.11.2018

Accepted / Принята в печать: 26.11.2018

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

В 2018 г. были приняты новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], в которых постулируется, что в настоящее время доминирующей стратегией лечения АГ является применение у подавляющего большинства пациентов фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП). В качестве комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) первой линии в рекомендациях указаны комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, блокаторов рецепторов 1 типа к ангиотензину II) с антагонистами кальция (АК) или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками.

В связи с этим возрастает необходимость еще более активного изучения влияния разных ФК АГП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и состояние органов-мишеней АГ. До настоящего времени этот вопрос изучался лишь в единичных исследованиях, центральным из которых является исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [2-4]. Хорошо известно, что наличие маркеров поражения органов-мишеней (ПОМ) АГ увеличивает сердечно-сосудистый риск [1]. К таким маркерам относят и маркеры субклинического поражения сосудов – увеличение жесткости магистральных артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), утолщение комплекса интимамедиа сонных артерий, кальцификация коронарных артерий и др. [1, 5].

В связи с высокой прогностической значимостью показателей артериальной ригидности у пациентов с АГ [6, 7] вопрос о возможностях их улучшения с помощью АГТ крайне актуален как с научной, так и с практической точки зрения. Хотя в настоящее время уже проведен ряд исследований, направленных на изучение влияния АГП на показатели жесткости сосудистой стенки, влияние ФК АГП на параметры, ее характеризующие, представлены в единичных исследованиях [8, 9].

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение влияния ФК валсартан/амлодипин на уровень артериального давления (АД) в течение суток и на показатели артериальной ригидности у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2 степени.

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

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. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=38), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК валсартан/амлодипин (В/А) (Вамлосет®, ООО "КРКА-РУС") 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 АГТ (общеклинические данные, результаты суточного мониторирования АД (СМАД), объемной сфигмографии, трансторакальной эхокардиографии). Также по данным историй болезни была сформирована группа здоровых людей с нормальным уровнем АД (n=86) – контрольная группа.

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: пациенты с эссенциальной АГ II стадии, в возрасте 40-65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Критерии включения в контрольную группу: практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 65 лет. Основные критерии невключения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе – стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (в том числе – хроническая болезнь почек 4-5 ст.), органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; 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); нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; не достигнуто целевое АД по данным рутинного измерения; отсутствие результатов наблюдения (через 12 нед после достижения целевого АД) – данных СМАД, объемной сфигмографии, трансторакальной эхокардиографии.

Table 1. Characteristics of the surveyed individuals
Таблица 1. Характеристика обследованных лиц

Параметр	Контрольная группа (n=86)	Пациенты с АГ (n=38)
Пол: муж/жен, n (%)	28/58 (32,6/ 67,4)	19/19 (50,0/50,0)
Курильщики, n (%)	17(19)	10 (26,3)
Возраст, лет	48,8±5,8	49,7±7,0
ИМТ, кг/м ²	26,0±4,0	30,3±4,7***
Окружность талии у мужчин, см	95,0±13,4	107,6±10,6**
Окружность талии у женщин, см	84,1±12,0	96,7±12,1***
Длительность АГ, лет	-	5,2±4,6
Впервые выявленная АГ, n (%)	-	10 (26,4)
Степень 1 АГ, n (%)	-	29 (76,3)
Степень 2 АГ, n (%)	-	9 (23,7)
Офисное САД, мм рт.ст.	122,2±9,5	150,7±11,7***
Офисное ДАД, мм рт.ст.	75,8±6,2	86,1±9,5***
Частота сердечных сокращений, уд.в мин	68,8±9,7	69,3±9,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,2±1,1	4,3±1,0
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,8±0,5	1,5±0,4***
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,7	2,1±1,5*
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	5,6±0,6***
Креатинин, мкмоль/л	85,7±13,0	88,7±14,3
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	77,5±11,2	76,3±14,5
Количество пациентов с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	0 (0)	6 (15,8)
ТИМ ОСА, мм	0,7±0,4	0,8±0,2
Количественные показатели представлены в виде M±SD		
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе		
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, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ТИМ – толщина интима/медиа, ОСА – общая сонная артерия		

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. По сравнению со здоровыми лицами, включенными в контрольную группу, у пациентов с АГ были статистически значимо выше средний индекс массы тела, средняя окружность талии (у женщин и у мужчин), средние значения офисного САД, ДАД, пульсового АД (ПД). В группе пациентов с АГ статистически значимо были выше уровни глюкозы, триглицеридов, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности – статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

Методы исследования

Всем обследуемым проводили клинический осмотр, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005-01.04.00.2540; Петр Телегин, Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [10] с использованием программного пакета Vasotens 24 для оценки артериальной жесткости, объемную сфигмографию (сфигмометр VaSera VS-1500N; Fukuda Denshi Co. Ltd, Япония), трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension; GE, Норвегия).

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 нормальное 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.

Результаты

По данным рутинного измерения согласно протоколу исследования все 38 пациентов достигли целевых значений АД (менее 140/90 мм рт.ст.): 16 человек (42,1%) получали ФК В/А в дозе 5/80 мг, 15 человек (39,5%) – в дозе 5/160 мг, 7 человек (18,4%) – в дозе 10/160 мг. На фоне лечения ФК В/А в конце периода наблюдения статистически значимо снизились уровни САД, ДАД, ПД, тогда как уровень частоты сердечных сокращений не изменился (табл. 2). По данным СМАД на фоне лечения ФК В/А отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД, ПД в дневные и ночные часы, а также в целом за 24 ч (табл. 3).

В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК В/А целевых цифр среднесуточного САД (<135 мм рт.ст.) достигли 30 больных (78,9%), среднесуточного ДАД (<85 мм рт.ст.) – 29 пациентов (76,3%). Целевые значения средненочного САД (<120 мм рт.ст.) зафиксированы в 65,8% случаев (25 больных), средненочного ДАД – в 47,4% случаев (18 больных).

По данным объемной сфигмографии у обследованных пациентов с АГ статистически значимо снизился показатель CAVI (cardio-ankle vascular index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) справа (с 8,9±1,3 до 7,3±1,4; p=0,021), в отношении показателя CAVI слева наблюдалась сходная тенденция

Table 2. The change in blood pressure according to routine measurement during the study (n=38)

Таблица 2. Динамика АД по данным рутинного измерения во время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	В конце периода наблюдения	Средняя дельта, мм рт.ст.
Офисное САД, мм рт.ст.	150,7±11,8	126,8±6,9***	-23,9±12,6
Офисное ДАД, мм рт.ст.	86,1±9,5	74,2±3,2***	-11,9±9,6
Офисное ПД, мм рт.ст.	64,6±12,5	52,7±7,5***	-11,9±12,1
ЧСС уд. в мин	69,3±9,8	70,1±9,7	0,9±8,8
Количественные показатели представлены в виде M±SD			
***p<0,001 по сравнению с исходным значением			
ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.			

Table 3. The change in blood pressure according to the daily monitoring of blood pressure during the study (n=38)

Таблица 3. Динамика АД по данным СМАД во время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	В конце периода наблюдения	Средняя дельта, мм рт.ст.
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	143,6±12,4	123,0±8,0***	-20,7±12,6
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	91,8±8,9	76,8±6,5***	-15,0±8,0
Среднесуточное ПД, мм рт.ст.	50,8±11,5	46,4±7,4**	-4,5±9,9
Среднедневное САД, мм рт.ст.	147,5±12,5	126,7±8,2***	-20,8±12,1
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	95,2±9,2	79,2±6,9***	-16,1±8,4
Среднедневное ПД, мм рт.ст.	52,2±10,1	47,5±7,8**	-4,7±9,0
Средноночное САД, мм рт.ст.	132,9±16,1	115,6±11,4***	-17,3±17,7
Средноночное ДАД, мм рт.ст.	82,8±11,3	71,2±7,8***	-11,6±10,6
Средноночное ПД, мм рт.ст.	50,0±11,0	44,3±8,7**	-5,7±10,7
Количественные показатели представлены в виде M±SD			
p<0,01, *p<0,001 по сравнению с исходным значением			
ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление			

(с 7,8±1,3 до 7,3±1,3; p=0,064), что статистически значимо не отличалось от показателя CAVI у обследованных здоровых лиц (CAVI справа – 7,6±0,9, слева – 7,5±0,9).

Количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева составило 6 человек в контрольной

группе (7,0%) и 12 пациентов (31,6%) в группе ФК В/А (исходно). В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК В/А количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева статистически значимо (p=0,049) уменьшилось – 4 пациента (10,5%).

По данным оценки ригидности артерий с помощью программного пакета Vasotens 24 на фоне терапии ФК В/А статистически значимо (0,034) снизился индекс аугментации (Аix) с -23,0±17,1 до -28,9±18,7 (на 23,6±8,6%), достигнув значений у здоровых лиц контрольной группы (-25,0±19,0%, различия статистически не значимы). По данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов, получавших лечение ФК В/А, снизилась эффективная артериальная эластичность – с 1,73±0,35 мм рт.ст. до 1,60±0,32 мм рт.ст. (p=0,016) и увеличился артериальный комплаенс – с 1,30±0,38 мм рт.ст./мл до 1,43±0,34 мм рт.ст./мл (p=0,049). Для сравнения – соответствующие показатели у здоровых лиц контрольной группы составляли 1,60±0,33 мм рт.ст. и 1,57±0,41 мм рт.ст./мл.

Отмечена хорошая переносимость ФК В/А: у единичных пациентов эпизодически отмечались слабость, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими, не влияли на качество жизни больных, не были в прямой связи с приемом препарата, не требовали отмены или снижения дозы ФК В/А. Других побочных эффектов, в том числе, отеков лодыжек и стоп, тахикардии, не зарегистрировано.

Обсуждение

На сегодняшний день доказано, что у пациентов с АГ увеличение жесткости артериального русла представляет собой новый фактор ССО [6-7]. Это, в частности, записано в новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018) [1]. В этой связи заслуживает особого внимания исследование S. Laurent и соавт. [7], в котором изучалась взаимосвязь жесткости аорты, оценивавшейся по скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны (СРПВ_{кф}), с общей и сердечно-сосудистой смертностью у 1980 пациентов среднего возраста (50±13 лет) с АГ. Период наблюдения равнялся 112±53 мес, за это время произошло 107 фатальных ССО. По данным одномерного логистического регрессионного анализа СРПВ_{кф} статистически значимо ассоциировалась с общей и сердечно-сосудистой смертностью – отношение шансов на каждые 5 м/с увеличения СРПВ_{кф} составляло, соответственно, 2,14 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,71-2,61; p<0,0001) и 2,35 (95%ДИ 1,76-3,14; p<0,0001). При многофакторном регрессионном анализе СРПВ_{кф} оставалась статистически значимо взаимосвязана с общей и кардиовас-

кулярной смертностью, причем, независимо от возраста, наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Следует указать, что морфологической основой поражения артериального русла при АГ служит артериоло- и атеросклероз, обуславливающий увеличение жесткости артерий эластического типа, которое, в свою очередь, приводит к аугментации повреждающего эффекта САД, уменьшению коронарного резерва и ишемии миокарда вследствие закономерного снижения уровня ДАД, нарушению процессов релаксации миокарда и в финале – к падению насосной функции сердца [5].

Таким образом, для эффективного снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза необходимо изучение не только антигипертензивных свойств препаратов, применяемых для контроля АД, но и их возможных органопротективных влияний, в частности, снижения жесткости артерий, поскольку сосудистая ригидность является важным звеном в патогенезе «гипертонического сердца» и обладает предиктивной значимостью в отношении развития ССО. С другой стороны, в обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018 г.) [1] еще более существенный акцент по сравнению с предыдущими редакциями сделан на необходимости назначения ФК АГП у большинства пациентов с АГ, в том числе – на старте лечения. На сегодняшний день в свете опубликованных результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований (ACCOMPLISH [11], VALUE [12], EXCITE [13]) большой интерес вызывают схемы АГТ, основанные на блокаде системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) с использованием препаратов из класса блокаторов рецепторов ангиотензина.

Принимая во внимание указанные выше факты, нами было проведено исследование с целью изучить антигипертензивные свойства и влияние на жесткость магистральных артерий ФК В/А у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ, не получавших ранее регулярную АГТ.

В качестве главного параметра, характеризующего жесткость магистральных артерий, в настоящей работе использовался сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), который, в отличие от СРПВ, практически не зависит от величины АД, и благодаря этому служит более точным и объективным показателем истинной артериальной жесткости [5]. Согласно исследованиям пороговым значением CAVI является 9 [5]. При CAVI более 9 в артериях эластического типа жесткость стенки нарастает до того уровня, который ведет к нарушению демпфирующей функции, а также к уменьшению ДАД. Помимо этого, при CAVI более 9 увеличивается риск атеросклероза коронарных артерий [5].

Другим параметром, который мы оценивали в настоящем исследовании для характеристики жесткости артериальной стенки, являлся индекс аугментации. В аппарате VaSera VS-1500N для расчета индекса аугментации пульсовой волны на плечевой артерии используется контурный анализ волн. В общем виде данный параметр вычисляется как разница между вторым и первым систолическими пиками, выраженная в процентах по к пульсовому АД в аорте. Индекс аугментации дает оценку отраженной пульсовой волны из артериального русла нижней половины тела, он также тесно взаимосвязан со степенью аугментации центрального АД и отражает величину аугментации пульсовой волны в аорте [5]. Индекс аугментации в норме при сохранности эластических свойств сосудов имеет отрицательную величину, положительная динамика на фоне терапии проявляется уменьшением этого показателя [14].

В нашем исследовании также оценивалась эффективная артериальная эластичность. Данный параметр представляет собой меру общей нагрузки на артериальную систему, объединяющий в себе средний и пульсативный компонент АД [15]. Эффективная артериальная эластичность также отражает системную сосудистую жесткость, характеризует сопряжение «артериальное русло-левый желудочек» и дает представление о нагрузке на левый желудочек [16]. Оптимальное артериально-желудочковое сопряжение можно описать в виде двух положений. Первое – это поддержание должного уровня доставки крови от сердца к периферическим тканям без избыточного повышения АД. Второе – это наличие сохранного резерва кровотока в сердечно-сосудистой системе без нарушений АД [16]. Эффективная артериальная эластичность преимущественно определяется системным сосудистым сопротивлением, но также зависит и от жесткости артерий, повышение которой увеличивает пульсативный компонент данного параметра. Поскольку эффективная артериальная эластичность определяется соотношением САД и ударного объема сердца, то в ситуации, когда имеет место увеличение несоответствия между САД и средним АД (например, при росте жесткости сосудистого русла), будет наблюдаться повышение этого показателя. Следует также указать, что эффективная артериальная эластичность прямо пропорциональна системному сосудистому сопротивлению и обратно – артериальному комплаенсу [16].

Нами также рассчитывался общий артериальный комплаенс, представляющий собой отношение ударного объема к пульсовому давлению и отражающий изменение объема сосудистого русла при данном изменении давления [17], и по своей сути являющийся характеристикой растяжимости и податливости арте-

риального русла [18]. Артериальный комплаенс уменьшается по мере повышения жесткости стенок сосудов (например, по мере старения, а также при наличии АГ [19]).

В настоящей работе ФК В/А продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность – в конце периода наблюдения по результатам СМАД произошло статистически значимое снижение САД, ДАД, ПД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Это хорошо согласуется с имеющимися литературными данными о выраженных антигипертензивных свойствах ФК В/А. Здесь необходимо привести результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2 (Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики) [20]. В работу включены 2824 пациента с АГ в возрасте 24-84 лет (средний возраст $55,7 \pm 10,1$ лет). На момент включения средний уровень АД составлял $167,5 \pm 16,2 / 100,1 \pm 9,2$ мм рт.ст. Больным назначалась ФК В/А в дозе 5/80, 5/160 и 10/160 мг вместо ранее применяемой АГТ или в качестве впервые используемых АГП (у ранее нелеченых лиц). Следует отметить, что приблизительно 40% больных имели также ишемическую болезнь сердца, а около 20% – сахарный диабет и/или хроническую сердечную недостаточность. Другим важным аспектом служит факт того, что 89,7% пациентов, вошедших в исследование, ранее уже получали АГТ, которая, однако, не обеспечивала должного контроля АД. По результатам работы ФК В/А продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность – в конце периода наблюдения у пациентов с 1-й степенью АГ снижение офисного САД/ДАД составило, соответственно, $-25,3 / 15,9$ мм рт.ст., у больных с исходной 2-й степенью АГ – $-36,8 / 19,2$ мм рт.ст., с 3-й степенью – $-55,9 / 23,9$ мм рт.ст.

В другом исследовании J. Sung и соавт. [21] проводили сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и безопасности ФК В/А в дозе 160/5 мг и монотерапии амлодипином в дозе 10 мг у 221 пациента с АГ (средний возраст 54 ± 11 лет). Период наблюдения после рандомизации составлял 8 нед, по его завершению вновь повторяли СМАД. Исходное среднесуточное САД и ДАД, соответственно, в группе ФК В/А составило $143 \pm 12 / 92 \pm 10$ мм рт.ст, в группе монотерапии амлодипином – $142 \pm 11 / 93 \pm 17$ мм рт.ст. По результатам исследования установлено, что на фоне терапии ФК В/А по сравнению с монотерапией амлодипином имеет место более выраженное снижение среднесуточного САД ($-13,6 \pm 10,6$ и $-8,5 \pm 8,9$ мм рт.ст, соответственно, $p < 0,001$) и ДАД ($-9,9 \pm 8,2$ и $-5,9 \pm 6,8$ мм рт.ст., соответственно, $p < 0,001$), средненочного САД ($-11,9 \pm 14,6$ и $-7,8 \pm 8,9$ мм рт.ст., соответственно,

$p = 0,02$) и среднесуточного САД ($-13,1 \pm 10,2$ и $-7,6 \pm 8,3$ мм рт.ст., соответственно, $p < 0,001$) и ДАД ($-9,3 \pm 7,7$ мм рт.ст. и $-5,3 \pm 5,8$ мм рт.ст., $p < 0,001$). Кроме того, обе схемы терапии продемонстрировали хороший профиль безопасности.

В нашей работе также было выявлено, что лечение ФК В/А приводит к статистически значимому улучшению упруго-эластических свойств артерий – в конце периода наблюдения снизилось число пациентов с $CAVI > 9$, уменьшился индекс аугментации при расчете его с помощью программного пакета Vasotens 24, а также улучшились расчетные ультразвуковые параметры состояния сосудистого русла. Такие результаты находятся в соответствии с рядом доступных литературных данных. Так, M. Munakata с соавт. [22] выполняли сравнительное исследование влияния валсартана и нифедипина пролонгированного действия на плече-лодыжечную СРПВ, оценивавшуюся посредством объемной сфигмографии. В работу был включен 41 больной с АГ, в последующем они рандомизировались на две лечебные группы: в первой назначался валсартан в дозе 80 мг/сут, во второй – нифедипин в дозе 12 мг/сут. Период наблюдения составлял 12 нед. По результатам исследования оба препарата оказали выраженный антигипертензивный эффект, но при этом статистически значимое снижение плече-лодыжечной СРПВ наблюдалось только на фоне терапии валсартаном. Еще в одной работе [23] сравнивали долгосрочное влияние контроля АД с помощью валсартана и амлодипина в течение суток на состояние сосудистого русла у нелеченных пациентов с АГ ($n = 100$; средний возраст 54 года; среднесуточное АД $150 \pm 1 / 93 \pm 1$ мм рт.ст.) Пациенты были рандомизированы на две группы по 50 человек в каждой. В первой группе назначался валсартан в стартовой дозе 40 мг/сут, во второй – амлодипин 2,5 мг/сут. Период наблюдения составил 12 мес. В качестве параметров, характеризующих состояние артериального русла, использовалась плече-лодыжечная СРПВ и толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий. В конце периода наблюдения в обеих группах статистически значимо снизилось САД и ДАД (офисное, среднесуточное, среднесуточное и средненочное), и также в обеих группах произошло сходное статистически значимое снижение СРПВ.

Следует также упомянуть исследование J. Karalliedde и соавт. [24], в котором 6-месячная АГТ, основанная на валсартане, в сравнении с лечением амлодипином привела к статистически значимо более выраженному уменьшению аортальной СРПВ у пациентов с сахарным диабетом и АГ при сходном уровне снижения плечевого и центрального аортального АД.

Отдельного внимания заслуживает международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and

safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [3, 25]. В данной работе оценивали эффективность и безопасность монотерапии валсартаном (препарат Вальсакор®) и его ФК с гидрохлоротиазидом (препарат Вальсакор® Н) в условиях реальной клинической практики у больных с АГ 1-2 степени ($n=365$; средний возраст $54,6 \pm 12,0$ лет; 54% женщин). Начальная доза валсартана составляла 80 мг (в Российской Федерации – 160 мг). Через 4 нед терапии в случае, если АД было выше 140/90 мм рт.ст (или более 130/80 мм рт.ст. у пациентов высокого риска) дозу повышали до 160 мг (в Российской Федерации дозу увеличивали до 320 мг, или назначали ФК Вальсакор® Н 160). В случае, если по прошествии еще четырех недель АД вновь не достигало целевых значений, дозу валсартана или ФК валсартан/гидрохлоротиазид повышали до 320 или 160/12,5 мг, соответственно. Если еще через четыре недели АД не достигало целевых значений, дозу ФК увеличивали до 320/12,5 мг. Центральная гемодинамика и СРПВ оценивалась исходно и через 16 нед терапии с помощью аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor® (AtCor Medical). Первичная конечная точка включала в себя антигипертензивную эффективность валсартана и его ФК с гидрохлоротиазидом; их влияние данных на жесткость аорты, центральное АД и индекс аугментации в аорте. Динамика СРПВ и центрального АД анализировалась в подгруппе из 74 пациентов. По итогам исследования среднее снижение САД и ДАД составило $26,6 \pm 10,4$ и $14,8 \pm 7,6$ мм рт.ст. Уменьшение САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым ($p < 0,0001$). У 90,6% больных был достигнут целевой уровень АД – у 98% пациентов на фоне монотерапии валсартаном и у 84% при лечении ФК валсартан/гидрохлоротиазид. Валсартан и его комбинация с гидрохлоротиазидом эффективно снижали центральное АД. Среднее снижение центрального САД и ДАД к 16-й нед составило $19,7 \pm 12,9$ мм рт.ст. и $13,9 \pm 8,5$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,0001$). На 16-й нед исследования отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение СРПВ. Среднее значение индекса аугментации аорты значимо не изменилось ($p = 0,855$). Терапия изучаемыми препаратами показала хороший профиль безопасности – у 92,8% пациентов нежелательные явления не возникали в принципе. Наиболее часто больные отмечали головную боль (1,9%), головокружение (1,6%), слабость (1,6%). Ни у кого из пациентов не развилось серьезных нежелательных явлений.

В другой работе [26] сравнивалось влияние двух режимов комбинированной АГТ (валсартаном/амлодипином в стартовой дозе 80/5 мг и ателололом/ам-

лодипином в стартовой дозе 50/5 мг) на центральную гемодинамику и СРПВ_{кф}. Исследование по дизайну было многоцентровым, проспективным, рандомизированным в параллельных группах со слепыми конечными точками. В работу включены 393 пациента с АГ (средний возраст около 57 лет; средний индекс массы тела 28 г/м^2 ; приблизительно 40% имели абдоминальное ожирение и более половины ранее получали АГП). Посредством аппланационной тонометрии исходно, на 8 и 24 нед комбинированного лечения оценивалось центральное САД, индекс аугментации и СРПВ_{кф}. В конце периода наблюдения (на 24-й нед) в группе валсартана/амлодипина по сравнению с группой ателолола/амлодипина было отмечено более выраженное снижение центрального САД ($-13,70 \pm 1,15$ мм рт.ст., $p < 0,0001$ и $-9,70 \pm 1,10$ мм рт.ст., $p < 0,0001$, соответственно), различие между группами составило $-4,00$ мм рт.ст. (95%ДИ $-7,10 - -0,90$ мм рт.ст.; $p = 0,013$). Кроме того, в группе валсартана/амлодипина произошло статистически значимо большее снижение индекса аугментации как в общем виде (на $-6,5\%$ [95%ДИ $-8,3 - -4,7\%$; $p < 0,0001$]), так и при его поправке на ЧСС – $-2,8\%$ (95%ДИ $-4,92 - -0,68\%$; $p < 0,01$). Также на фоне обоих режимов лечения сходным образом статистически значимо уменьшилась СРПВ_{кф}.

Что касается патогенетической основы благоприятного влияния ФК В/А на жесткость артерий, то здесь следует сказать о потенциальных механизмах действия валсартана и амлодипина на состояние сосудистого русла. Валсартан через блокаду РААС снижает выраженность окислительного стресса, подавляет провоспалительные сигналы ангиотензина II, способствует нормализации состояния эндотелия и обеспечивает должный уровень вазодилатации, а это, в свою очередь, тормозит ремоделирование и соединительнотканную перестройку сосудистой стенки [27]. Кроме того, как показано в экспериментальных исследованиях, АГП, блокирующие РААС, обладают способностью снижать объем фибронектина и рецепторов интегрин в экстрацеллюлярном матриксе, а также ингибировать коллагенообразование [28]. Доказано [29], что при наличии циклических (например, пульсативных) деформаций происходит увеличение количества фибронектина во внеклеточном пространстве, которое инициирует один из мощнейших промитогенных ответов в гладких миоцитах стенок артерий. В дополнение к этому накопление фибронектина может способствовать увеличению численности сайтов «сшиваний» компонентов экстрацеллюлярного матрикса с волокнами коллагена в матрии, которое ведет к росту ригидности сосудов.

Говоря о возможных механизмах положительного влияния амлодипина на ригидность артерий, следует

упомануть о способности ряда антагонистов кальция, конкретно – амлодипина обеспечивать антиоксидантную защиту и улучшать эндотелиальную функцию посредством увеличения синтеза NO в эндотелии [30]. Помимо этого, ряд антагонистов кальция могут блокировать [31] N-кальциевые каналы, локализующиеся в окончаниях симпатических нервов, что оказывает местный симпатолитический эффект и подавляет отрицательное влияние адренергической системы на сосуды. Еще одним механизмом может служить уменьшение базального тонуса гладкомышечных клеток, а это, в свою очередь, снижает ригидность артериальной стенки благодаря угнетению ее тонического компонента и уменьшению энергопотребления миоцитов, и, как следствие, торможению их гипертрофии в дальнейшем, что также не позволяет увеличиваться жесткости стенки сосуда [31].

References / Литература

- 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.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension. Systemic Hypertension. 2017;14(2):80-9. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® H) у пациентов с артериальной гипертензией 1-2-степени. Системные Гипертензии. 2017;2:80-9]. doi:10.26442/2075-082X_14.2.80-89.
- Lins R., Aerts A., Coen N. et al. Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study). Ann Pharmacother. 2011;45(6):727-39. doi:10.1345/aph.1P663.
- 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.
- Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension. 2002;39(1):10-5.
- 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(5):1236-41.
- Ghiadoni L., Magagna A., Kardasz I. et al. Fixed dose combination of perindopril and indapamide improves peripheral vascular function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens. 2009;22(5):506-12. doi:10.1038/ajh.2009.31.
- Radchenko G.D., Mushtenko L.O., Sirenko Y.M. Influence of fixed-dose combination perindopril/amlodipine on target organ damage in patients with arterial hypertension with and without ischemic heart disease (results of EPHEs trial). Vascular Health and Risk Management. 2018;14:265-78. doi:10.2147/VHRM.S163608.
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Journal of Hypertension. 2013;31:1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
- Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. Hypertension. 2006;48(3):385-391. doi:10.1161/01.HYP.0000236119.96301.f2.
- Assaad-Khalil S.H., Najem R., Sison J. et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. Vascular Health and Risk Management. 2015;11:71-8. doi:10.2147/VHRM.S76599.

Закключение

Таким образом, у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ 1-2 степени применение ФК В/А (Вамлосет®, ООО "КРКА-РУС") обеспечивает высокоэффективное снижение АД, в том числе – в течение суток (в дневные и в ночные часы), позволяет в большом проценте случаев достигнуть целевых значений АД по СМАД, улучшает показатели артериальной ригидности. Отмечена также хорошая переносимость лечения. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что выявленные свойства ФК В/А помогут достигнуть выраженного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

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

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

- Egorkina N.V., Gorbunov V.M., Abirova E.S. Influence of antihypertensive drugs on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;5:67-72. (In Russ.) [Егоркина Н.В., Горбунов В.М., Абилова Э.С. Влияние различных групп антигипертензивных препаратов на показатели артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5:67-72]. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-5-67-72.
- Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V. et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. Circ Heart Fail. 2013;6(5):944-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
- Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Heart Fail Clin. 2008;4(1):23-36. doi:10.1016/j.hfc.2007.10.001.
- Shang Q., Tam L.S., Sanderson J.E. et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(12):2215-23. doi:10.1093/rheumatology/kes213.
- DeLoach S.S., Townsend R.R. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):184-92. doi:10.2215/CJN.03340807.
- Borlaug B.A., Melenovsky V., Redfield M.M. et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1570-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.032.
- Karpov Y.A., Chazova I.E., Vyhdorchyk A.V. on behalf of the research team. The efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of arterial hypertension in real clinical practice: results of the Russian observational study EXTRA-2. Systemic Hypertension. 2010;10:14-21. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Выходчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные Гипертензии. 2010;10:14-21].
- Sung J., Jeong J.O., Kwon S.U. et al. Valsartan 160 mg/Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5 mg Monotherapy. Korean Circ J. 2016;46(2):222-8. doi:10.4070/kcj.2016.46.2.222.
- 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.
- Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2006;20(10):787-94. doi:10.1038/sj.jhh.1002067.
- Karalliedde J., Smith A., DeAngelis L. et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. Hypertension. 2008;51(6):1617-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.11674.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The influence of antihypertensive therapy of valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and centralarterial pressure in patients with arterial hypertension of 1-2 stages in international VICTORY clinical trial. Systemic Hypertension. 2018;15(2):6-13. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией 1-2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные Гипертензии. 2018;15(2):6-13]. doi:10.26442/2075-082X_2018.2.6-13.

26. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S., EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55(6):1314-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
27. Protogerou 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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):275-281. doi:10.1006/jmcc.1998.0867.
31. 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):609-614. doi:10.1291/hyres.26.609.

About the Authors:

Ekaterina V. Borisova – MD, Cardiologist, Cardiology Department N1, 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

Сведения 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

Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском

Ольга Юрьевна Кореннова^{1,2*}, Светлана Павловна Подольная²,
Екатерина Петровна Приходько², Елена Алексеевна Турушева²,
Снежана Николаевна Старинская², Ирина Александровна Братишко²,
Инна Викторовна Друк¹

¹ Омский государственный медицинский университет
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

² Клинический кардиологический диспансер
Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы. В первой части проведено ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики назначения антигипертензивных препаратов по данным 255 медицинских карт амбулаторных больных с артериальной гипертонией (АГ), перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и стентирование коронарной артерии. Во второй части проведено открытое наблюдательное исследование: методом сплошной выборки включено 69 человек старше 18 лет с перенесенным ОКС со стентированием коронарных артерий, отсутствием достижения целевого уровня артериального давления (АД) на фоне приема свободных комбинаций антигипертензивных препаратов и наличием показаний для назначения рамиприла и амлодипина в виде фиксированной комбинации. Клиническая эффективность изучаемого препарата оценивалась путем анализа данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, оценки приверженности пациента к лечению (тест Мориски-Грина), проведения суточного мониторирования АД (СМАД) в трех исследовательских точках: визит включения, через 4 и через 12 нед после визита включения и назначения препарата.

Результаты. Выявлено, что 42,0% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Поэтому АГ у всех пациентов расценена как ложно-рефрактерная, что явилось основанием для назначения фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ. Через 4 нед терапии отмечена статистически значимое снижение офисного АД с достижением и сохранением к 12-й нед целевого уровня, нормализация к 12-й нед дневной и ночной вариабельности АД у 54,9% пациентов. 78,0% пациентов выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему гипотензивных препаратов, ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления.

Заключение. Использование в составе многокомпонентной терапии пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска фиксированных комбинаций лекарственных средств, в частности, амлодипина и рамиприла привело к достижению целевых значений АД к 4 нед терапии и стабильному сохранению антигипертензивного эффекта к 12 нед лечения, постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД более, чем у половины пациентов. Это, в сочетании с отсутствием нежелательных явлений при приеме фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла, позволило значительно улучшить приверженность пациентов с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском к назначенному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, эффективность, переносимость, приверженность.

Для цитирования: Кореннова О.Ю., Подольная С.П., Приходько Е.П., Турушева Е.А., Старинская С.Н., Братишко И.А., Друк И.В. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):840-845. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-840-845

Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination of Amlodipine and Ramipril in Patients with Arterial Hypertension and Very High Cardiovascular Risk

Olga Yu. Korennova^{1,2*}, Svetlana P. Podolnaya², Ekaterina P. Prihodko², Elena A. Turusheva², Snezhana N. Starinskaya², Irina A. Bratishko², Inna V. Druk¹

¹ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

² Omsk Clinical Cardiology Dispensary. Lermontova bl. 41, Omsk, 644024 Russia

Aim. To evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of a fixed combination of amlodipine and ramipril in hypertensive patients with very high cardiovascular risk.

Material and methods. A retrospective cohort study of real clinical practice of prescribing antihypertensive drugs according to 255 medical records of outpatient hypertensive patients with a history of acute coronary syndrome (ACS) and coronary artery stenting was performed in the first part. An open observational study was performed in the second part. 69 people older than 18 years with a history of ACS and coronary artery stenting, without reaching the target blood pressure (BP) level while using free combinations of antihypertensive drugs and with indications for a fixed combination of ramipril and amlodipine were included into the study. Analysis of self-monitoring of BP, office BP, daily BP monitoring (ABPM) and patients' adherence to treatment (Morisky-Green test) initially, after 4 and after 12 weeks of taking the fixed combination of ramipril and amlodipine was performed to assess the clinical efficacy of the studied drug.

Results. It was found that 42.0% of patients did not follow the recommendations for regular intake of antihypertensive drugs. So, hypertension of all patients regarded as false-refractory, which was the basis for the prescription of the fixed combination of ramipril and amlodipine in accordance with clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. After 4 weeks of therapy, there was significant decrease in office BP with the achievement and preservation of the target level by the 12th week, normalization to the 12th week of day and night BP variability in 54.9% of patients. 78.0% of patients followed medical recommendations for regular administration of antihypertensive drugs, none of the patients had adverse events.

Conclusion. The use of fixed combinations of drugs, in particular, amlodipine and ramipril as a part of multicomponent therapy in hypertensive patients with very high cardiovascular risk, led to the achievement of target BP by the 4th week of therapy and stable preservation of antihypertensive effect in 12 weeks of treatment as well as gradual normalization of day and night BP variability in more than half of patients. Fixed combination of ramipril and amlodipine allowed to improve adherence of patients to cardiovascular diseases.

Keywords: arterial hypertension, fixed combinations of antihypertensive drugs, efficacy, tolerability, adherence.

For citation: Korennova O.Y., Podolnaya S.P., Prihodko E.P., Turusheva E.A., Starinskaya S.N., Bratishko I.A., Druk I.V. Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination of Amlodipine and Ramipril in Patients with Arterial Hypertension and Very High Cardiovascular Risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):840-845. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-840-845

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

Received / Поступила: 01.11.2018

Accepted / Принята в печать: 16.11.2018

Более 1 млрд людей в мире имеют артериальную гипертензию (АГ). Снижение артериального давления (АД) в 2015 г. предотвратило 10 млн сердечно-сосудистых смертей, 4,9 млн случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и 3,5 млн инсультов [1].

При этом среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии, распространенность АГ составляет более 80% [2].

В течение, по меньшей мере, года после перенесенного ОКС пациенты с АГ обречены на полифармацию, что затрудняет проведение адекватной лекарственной терапии [3].

В числе лекарственных препаратов, влияющих на прогноз жизни пациентов, необходимо назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [1], прежде всего, рамиприла, который обладает большой доказательной базой относительно положительного влияния на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшения прогноза у больных, перенесших ОКС [4-7].

Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска необходима комбинированная антигипертензивная терапия [1, 8]. Одной из рациональных является комбинация ИАПФ с дигидропиридиновым блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином в связи с 24-часовым эффектом снижения систолического АД (САД) без необходимости корректировать дозу при сочетании с бета-адреноблокатором, метаболической нейтральностью (особенно важно при лечении пациентов с сахарным диабетом и подагрой) [8], а также доказанными антиоксидантными свойствами и способностью уменьшать толщину артериального комплекса интима-медиа [9].

Обсуждая проблему рациональной фармакотерапии АГ, нельзя не остановиться на важном ее аспекте

– низкой эффективности лечения АГ в популяции в достижении целевых значений АД [10]. Это в большей мере объясняется плохой приверженностью больных АГ к лечению [11, 12]. Основной недостаток комбинированной терапии АГ – неудобство приема, его позволяет преодолеть использование фиксированных рациональных комбинаций препаратов, что значительно повышает приверженность больных лечению [13-15].

В связи с вышесказанным в данной работе в состав комбинированной лекарственной терапии больных, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, т.е. пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, была включена фиксированная комбинация амлодипина и рамиприла [16]. Препарат под торговым наименованием Эгипрес® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС») показал свою эффективность и безопасность в ряде исследований, отвечающим принципам медицины, основанной на доказательствах:

- РАМОНА (>6 тысяч пациентов с 1 или 2 степенью АГ низкого или высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний) [17];

- РАМЗЕС (6000 пациентов высокого риска с АГ 1-2 степени в сочетании с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом) [18];

- ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 (АГ в сочетании с метаболическим синдромом и АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких [19]).

Однако ни в одно исследование пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска не включались, что и определило актуальность и новизну настоящей научной работы.

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом, было проведено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» в период с 1 июля 2015 г. по 31 декабря 2016 г.

На первом этапе проведено ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики назначения антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии. Проанализировано 255 медицинских карт амбулаторных больных, ежемесячно наблюдавшихся в течение 6 мес после острого коронарного события у врачей-кардиологов Омского кардиодиспансера. У 226 человек (88,6%) был выставлен диагноз эссенциальная АГ. Среди них изучены перечень, дозы назначаемых врачами-кардиологами антигипертензивных препаратов с оценкой эффективности по данным офисного измерения АД.

Для оценки динамики офисного АД, данных самоконтроля и суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с эссенциальной АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным перенесенным ОКС со стентированием коронарных артерий, при смене свободной комбинированной антигипертензивной терапии на фиксированную комбинацию амлодипина и рамиприла были разработаны критерии включения пациентов в исследование: возраст ≥ 18 лет; отсутствие достижения целевого уровня офисного АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) на фоне приема свободных комбинаций антигипертензивных препаратов; наличие показаний для назначения ИАПФ рамиприла и блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина.

Пациенты, не отвечающие хотя бы одному из указанных критериев, в исследование не включались.

В наблюдательное открытое нерандомизированное исследование в соответствии с критериями методом сплошной выборки включено 69 человек (47 [73,4%] мужчин), подписавших добровольное информированное согласие. Медиана возраста пациентов составила 60,5 лет ($V_{0,25}=52,0$; $V_{0,75}=69,0$).

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [1] для достижения целевого уровня АД была проведена коррекция антигипертензивной терапии: назначена фиксированная комбинация амлодипина и рамиприла в индивидуально подобранных дозах (5/5 или 5/10, или 10/5, или 10/10 мг; Эгипрес®, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»). Пациенты приобретали лекарственные препараты за счет личных средств.

Клиническая эффективность данной фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла оценивалась в трех исследовательских точках:

1 – визит включения: получение добровольного информированного согласия, оценка данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, соответствия критериям включения в исследование, приверженности пациента к лечению, проведение СМАД, назначение изучаемого препарата;

2 и 3 – визиты, соответственно, через 4 и 12 нед после начала приема фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла: оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости изучаемого препарата, приверженности пациента к лечению.

Данные СКАД оценивались как среднее значение всех измерений АД, выполненных в домашних условиях в течение 3 дней подряд перед визитом включения, с показаниями в утренние (с 6:00 до 9:00) и вечерние (с 18:00 до 21:00) часы. Пациентам предварительно объяснялись правила измерения АД дома: после 5 мин отдыха, сидя с опорой на спину и руку, два измерения с интервалом 1-2 мин. За диагностический порог принималось значение АД более 135/85 мм рт. ст. [1].

Для проведения СМАД использовался суточный монитор артериального давления BPLab, типично запрограммированный для записи АД с интервалами 15 мин днем, 30 мин ночью. Оценка результата проводилась при валидности не менее 70%. Диагностическим порогом АГ считались средние значения АД в течение сут 130/80 мм рт. ст. и более, в течение дня 135/85 мм рт. ст. и более, в течение ночи 120/70 мм рт. ст. и более [1]. Проведена оценка вариабельности АД – среднеквадратическое отклонение значений АД (САД и ДАД) от среднего за день и за ночь. Критические значения вариабельности для САД и в дневные, и в ночные часы составляют 15 мм рт. ст., для ДАД – 14 мм. рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4 критических значений [20].

Для оценки приверженности пациента к лечению использован тест Мориски-Грина, состоящий из четырех вопросов с кодированием ответа «да» – 0 баллов, «нет» – 1 балл:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственных средств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственных средств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Комплаентными считали пациентов, набравших 4 балла, не комплаентными – менее 3 [21].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. В исследовании применялись методы однофакторного дисперсион-

ного анализа, анализа таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался менее 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием метода Шапиро-Уилки. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы ($V_{0,5}$), 25-перцентиля ($V_{0,25}$) и 75-перцентиля ($V_{0,75}$). Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы: Т-критерий ранговых знаков Вилкоксона, критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, в ходе наблюдения у врачей-кардиологов исходно получали комбинированную медикаментозную терапию по поводу АГ: бета-адреноблокаторы – 100%, диуретики – 21,3%, антагонисты кальция – 69,7%, сартаны – 18,1%, ИАПФ – 72,9%. Имело место широкое назначение свободных комбинаций лекарственных препаратов – ни в одной медицинской карте амбулаторного больного не назначена фиксированная комбинация.

Как было указано ранее (критерий включения пациента в исследование), у всех отсутствовало достижение целевого уровня АД. Уровни АД в 1-й исследовательской точке, по данным СКАД, офисного измерения и СМАД представлены в табл. 1.

При анализе причин отсутствия достижения целевых показателей АД выявлено, что приверженными к лечению по данным опросника Мориски-Грина оказались только 23,0% пациентов, 42,0% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов: пропускали прием одного

из антигипертензивных препаратов в течение от 1 до 4 дней 72,2% пациентов («забывали», «не купили вовремя», «у меня нормальное АД, зачем еще снижать»).

Через 4 нед терапии отмечена статистически значимая динамика снижения уровня АД по данным СКАД, СМАД и офисного измерения (табл. 1).

Через 12 нед отмечена статистически значимая динамика снижения уровня АД по отношению к исходному уровню: медиана офисного уровня САД у пациентов составила 120,0 ($V_{0,25}=115,0$; $V_{0,75}=125,0$) мм рт. ст. ($p=0,001$), медиана уровня ДАД 80,0 ($V_{0,25}=75,0$; $V_{0,75}=85,0$) мм рт. ст. ($p=0,024$).

При этом показатели СКАД, СМАД и офисных измерений АД статистически не отличались от показателей АД во 2-й исследовательской точке (уровень p по всем показателям $>0,05$), т.е. имело место сохранение целевых уровней АД без избыточного снижения.

Необходимо отметить, что исходно у пациентов, включенных в исследование, нормальные показатели вариабельности САД и ДАД встречались лишь у 30,0%. Через 4 нед данный показатель имел нормальные значения у 45,0% респондентов ($p=0,099$). Через 12 нед терапии нормализация дневной и ночной вариабельности АД отмечена у 54,9% пациентов (по отношению к исходному $p=0,0003$).

Что касается приверженности к лечению исследуемой фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина в ходе исследования, по данным опросника Мориски-Грина во 2-й исследовательской точке 73,0% ($p=0,0000$ по отношению к исходному), а через 12 нед – 78,0% пациентов выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов ($p=0,0000$). При исследовании биохимического анализа крови в ходе исследования у пациентов не было выявлено какой-либо статистически значимой динамики показателей липидного профиля, уровней глюкозы, мочевой кислоты, показателей функциональных проб печени.

В ходе терапии пациентов фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления.

Обсуждение

Практика врачей-кардиологов в части комбинированной медикаментозной терапии по поводу АГ соответствовала актуальным клиническим рекомендациям [1], а также результатам исследований последнего десятилетия под руководством О.Л. Барбараш, С.А. Шальной, С.А. Бойцова и других авторских коллективов [2,8,10,11]. При этом широкое назначение свободных комбинаций лекарственных препаратов кардиологами обусловлено не предпочтениями врачей, не отсутствием компетенций специалистов, а требованием федерального законодательства о выписке

Table 1. Changes in blood pressure levels in patients during the study

Таблица 1. Динамика уровней АД у пациентов во время исследования

Параметр	1 точка (исходно)	2 точка (4 нед)
САД (СКАД), мм рт.ст.	148 (132; 171)	123 (114; 128)**
ДАД (СКАД), мм рт.ст.	90 (90; 112)	74 (68; 83)*
САД (офис), мм рт.ст.	150 (150; 170)	120 (120; 130)*
ДАД (офис), мм рт.ст.	90 (90; 100)	80 (72; 85)*
САДдень (СМАД), мм рт.ст.	148,5 (145; 155)	129 (121; 137)*
САДночь (СМАД), мм рт.ст.	137 (124; 148)	119,5 (112; 133)*
ДАДдень (СМАД), мм рт.ст.	91 (88; 93)	81,5 (75; 84)*
ДАДночь (СМАД), мм рт.ст.	83 (79; 87)	75 (61; 80)*
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление		

лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям [22].

Отсутствие достижения целевого уровня АД по данным СКАД, офисного измерения АД, показателей СМАД было обусловлено низкой приверженностью пациентов к лечению. Полученные данные фактически не отличаются от многочисленных исследований по приверженности пациентов к рекомендациям врачей по приему антигипертензивных препаратов (ЭССЕ, ПЕРСПЕКТИВА, др.), в том числе после ОКС [12]. Так, в исследовании РЕЛИФ показано, что 58,2% больных АГ принимают препараты только при повышении АД. Из них 63,6% принимают лекарства не каждый день, 39,7% прекращают лечение после нормализации АД, 32,9% пропускают прием по забывчивости, и только 3,3% не допускают пропусков приема лекарств [18].

Поэтому в настоящем исследовании АГ у пациентов расценена как ложно-рефрактерная. Это, собственно, и потребовало коррекции терапии, в том числе, упрощения схемы лечения путем назначения фиксированной комбинации препаратов, и явилось основанием для назначения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [1].

Продemonстрированное в исследовании эффективное (достижение целевых уровней САД и ДАД), достаточно быстрое (первые 2-4 нед) снижение повышенного АД, стабильное сохранение эффекта через 12 нед терапии на фоне приема фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла было показано ранее [5,16,17]. Однако у пациентов после перенесенного ОКС, получивших рентгенэндоваскулярное вмешательство, применение фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) было впервые.

Также новыми данными являются результаты о постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД примерно у половины пациентов к 12-й нед терапии. Это важно, так как повышенная вариабельность АД, особенно, ночная, коррелирующая с поражением органов-мишеней и рассматриваемая как фактор риска неблагоприятного прогноза в сочетании с повышенными значениями АД на фоне антигипертензивной терапии, дополнительно свидетельствует о нестойком гипотензивном эффекте препаратов, что показано и в других работах [15,20].

По сравнению с результатами по приверженности к приему фиксированной комбинации амлодипина и

рамиприла полученные в настоящем исследовании данные аналогичны результатам исследований РАМОА и РАМЗЕС, или чуть хуже данных исследования ГРАНАТ-1. Это ожидаемый результат, вероятно, связанный не только с использованием указанного препарата, но и, собственно, с фактом включения пациента в исследование, проведением углубленного консультирования, объяснением целей и важности достижения целевого уровня АД [14, 15].

Метаболическая нейтральность фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) соответствует инструкции к препарату. Отсутствие в ходе терапии данной фиксированной комбинацией нежелательных явлений связано, с одной стороны, с тем, что пациенты до включения в исследование уже получали ИАПФ и блокаторы медленных кальциевых каналов и не имели побочных эффектов при их приеме. С другой, это свидетельствует о хорошей переносимости именно данной фиксированной комбинации, без развития стандартных или каких-либо дополнительных нежелательных явлений.

Заклучение

Использование в составе многокомпонентной терапии пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска фиксированных комбинаций лекарственных средств, в частности, амлодипина и рамиприла (Эгипрес®) привело к достижению целевых значений АД к 4 нед терапии и стабильному сохранению антигипертензивного эффекта к 12 нед лечения, постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД более, чем у половины пациентов. Это, в сочетании с отсутствием нежелательных явлений при приеме фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, позволило значительно улучшить приверженность пациентов с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском к назначенному лечению.

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

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

References / Литература

1. Mancia G. Highlights of the August issue. *J Hypertens.* 2018;36:1611-13. doi:10.1097/HJH.0000000000001822.
2. Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Comorbidities in Patients with Ischemic Heart Disease: Gender Differences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):622-9 (In Russ.) [Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(5):622-9]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5622-629.

3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.

4. Velizhanina I.A., Gapon L.I., Velizhanina E.S., A.V. Use of fixed combinations of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and high or very high cardiovascular risk (OPTIMIST 2 study): results of the noncomparative study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):426-30 (In Russ.) [Велижанина И.А., Гапон Л.И., Велижанина Е.С. Опыт применения рамирила у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(4):426-30]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4-426-430.
5. Chesnikova A.I., Koshenskaja I.N., Terentyev. Ramipril efficacy in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;2:41-6 (In Russ.) [Чесникова А. И., Кошенинская И. Н., Терентьев В. П. Эффективность рамирила у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(2):41-6]. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-2-41-46.
6. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Ratova L.G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in focus: ramipril in arterial hypertension. *Sistemnyye Gipertenzii*. 2011;3:5-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Ратова Л.Г. В фокусе внимания - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертензии. Системные Гипертензии. 2011;3:5-10].
7. HOPE study investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol*. 1996;12:127-37.
8. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;4:45-50 (In Russ.) [Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский Кардиологический Журнал. 2006;4:45-50].
9. Pitt B., Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT investigators*. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10.
10. Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Y.A. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechassii Vrach*. 2016;7:17-23 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. от имени участников исследования «ЭССЕ-РФ». Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий Врач. 2016;7:17-23].
11. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
12. Davidovich I.M., Malay L.N., Kutishenko N.P. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *Clinician*. 2017;11(1):36-44. (In Russ.) [Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). Клиницист. 2017;11(1):36-44]. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44.
13. Truhan D.I., Pavlova T.V., Efremushkina A.A. Combined and monotherapy of hypertension in the PER-SPEKTIVA program. *Consilium Medicum*. 2014;10:17-22 (In Russ.) [Трухан Д.И., Павлова Т.В., Ефремушкина А.А. Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. Consilium Medicum. 2014; 16(10):17-22].
14. Morozova T. E., Yudina I. YU. Modern strategy to improve adherence to treatment of patients with arterial hypertension: fixed combinations of drugs. *Consilium Medicum*. 2010;22(1):22-8 (In Russ.) [Морозова Т. Е., Юдина И. Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. Consilium Medicum. 2014;10:17-22].
15. Kobalava Zh.D., Tolkaicheva V.V. Hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome: contemporary state of the problem. A scientific statement from the American Heart Association diabetes committee. *Kardiologia*. 2009;49(3):77-85 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Толкаичева В.В. Гипергликемия у больных с острым коронарным синдромом: современное состояние проблемы. Научные рекомендации Комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца. Кардиология. 2009;49(3):77-85].
16. Polozkov V.I., Tarzimanova A.I. The new fixed combination of amlodipine and ramipril in the treatment of hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):327-32 (In) [Полозков В.И., Тарзиманова А.И. Новая фиксированная комбинация рамирила и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):327-32]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-327-332.
17. Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. *Chin Med J (Engl.)*. 2016;129(10):1224-8. doi:10.4103/0366-6999.181959.
18. Oganov R.G., Pogosova G.V. RELIPH - Regular Treatment and Prevention - The Key to Improvement of Situation with Cardiovascular Diseases in Russia: Results of a Russian Multicenter Study. Part III. *Kardiologia*. 2008;48(4):46-53 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогова Г.В. РЕЛИФ - регулярное лечение и профилактика - ключ к улучшению ситуации сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты Российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;48(4):46-53].
19. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko E.P. Study of patient's adherence to treatment in metabolic syndrome, with the novel combination antihypertension compound of ramipril and amlodipine by the data of observational study GRANAT-1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):67-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамирила и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):67-73]. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-67-73.
20. Segal R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension*. 2002;39:710-4.
21. Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. State Research Centre for Preventive Medicine. Petrove The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):63-5]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65.
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 20, 2012 No. 1175n "On approval of the procedure for prescribing and prescribing drugs, as well as prescription forms for drugs, the order of registration of these forms, their accounting and storage" [Cited by Dec 10, 2018] Available from: <http://base.garant.ru/70404898/> (In Russ.) [Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Цитировано 10.12.2018] Доступно на: <http://base.garant.ru/70404898/>.

About the Authors

Olga Yu. Korennova – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University; Deputy Chief Physician, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Svetlana P. Podolnaya – MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Ekaterina P. Prihodko – MD, Head of Department of Medical Rehabilitation, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Elena A. Turusheva – MD, PhD, Head of Day Hospital, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Snezhana N. Starinskaya – Head of Functional Diagnostics Department, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Irina A. Bratishko – MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Inna V. Druk – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University

Сведения об авторах:

Кореннова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет; зам. главного врача, Омский клинический кардиологический диспансер

Подольная Светлана Павловна – врач-кардиолог, Омский клинический кардиологический диспансер

Приходько Екатерина Петровна – зав. отделением медицинской реабилитации, Омский клинический кардиологический диспансер

Турушева Елена Алексеевна – к.м.н., зав. дневным стационаром, Омский клинический кардиологический диспансер

Старинская Снежана Николаевна – зав. отделением функциональной диагностики, Омский клинический кардиологический диспансер

Братишко Ирина Александровна – врач-кардиолог, Омский клинический кардиологический диспансер

Друк Инна Викторовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет

Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа

Виталий Викентьевич Скибицкий, Алексей Александрович Киселев,
Александра Вадимовна Фендрикова*

Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Цель. Изучить влияние двух режимов приема в течение суток комбинированной антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления (АД), центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки у солечувствительных и солерезистентных больных артериальной гипертонией (АГ) с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Включено 130 пациентов с АГ и СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы: солечувствительные (группа 1) и солерезистентные (группа 2), а затем – на подгруппы А и Б: утром – тиазидоподобный диуретик и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), вечером – антагонист кальция (АК) (подгруппы 1А и 2А); или утром – тиазидоподобный диуретик и АК, а вечером – иАПФ (подгруппы 1Б и 2Б). Исходно и через 24 нед терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определялись показатели центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости сосудистой стенки.

Результаты. Через 24 нед во всех подгруппах наблюдалась значимая положительная динамика параметров СМАД, ЦАД и показателей артериальной жесткости. В подгруппе 1Б регистрировалось статистически более значимое улучшение большинства параметров СМАД (снижение систолического АД (САД_{сутки}) на 24,4%, диастолического АД (ДАД_{сутки}) на 22,1%; $p < 0,05$), ЦАД (снижение САД_{аорта} на 15,9%, ДАД_{аорта} на 20,8%; $p < 0,05$) и показателей жесткости сосудистой стенки (снижение скорости распространения пульсовой волны на 13,8%; $p < 0,05$) по сравнению с подгруппой 1А (снижение САД_{сутки} на 17,5%, ДАД_{сутки} на 14,6%; снижение САД_{аорта} на 12,7%, ДАД_{аорта} на 9,7%; снижение скорости распространения пульсовой волны на 9,2%; $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой 1Б). У солерезистентных пациентов отмечались сопоставимые позитивные изменения параметров СМАД, ЦАД и параметров артериальной жесткости на фоне обоих режимов дозирования препаратов в течение суток.

Заключение. Показана более выраженная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинации тиазидоподобного диуретика с АК утром и иАПФ вечером по сравнению с альтернативным режимом назначения фармакотерапии у солечувствительных пациентов, и сопоставимая эффективность обоих режимов у солерезистентных больных АГ с СД 2 типа.

Ключевые слова: хронофармакотерапия, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки, солечувствительность, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа.

Для цитирования: Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):846-851. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851

Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2

Vitaliy V. Skibitskiy, Alexey A. Kiselev, Alexandra V. Fendrikova*

Kuban State Medical University. Mitrophan Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Aim. To study the effect of two regimens of combined antihypertensive therapy during the day on daily monitoring of arterial pressure, central aortic pressure, and arterial stiffness, depending on the salt sensitivity of hypertensive patients with diabetes mellitus type 2.

Material and methods. 130 hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus were included into the study. They were divided into 2 subgroups: salt-sensitive (group 1) and salt-resistant (group 2), and then randomized to subgroups A and B of ongoing therapy: in the morning ramipril and indapamide retard, bedtime – amlodipine (subgroup 1A and 2A); or in the morning amlodipine and indapamide retard, bedtime – ramipril (subgroup 1B and 2B). Initially and after 24 weeks of antihypertensive therapy, 24-hour blood pressure monitoring was performed, the indices of central aortic pressure and arterial stiffness were determined.

Results. After 24 weeks, in all subgroups, there was a significant positive dynamics of the parameters of 24-hour blood pressure monitoring, central aortic pressure and arterial stiffness indices. In the subgroup 1B, it was registered a significant improvement in the majority of parameters of 24-hour blood pressure monitoring (decrease in 24-hours systolic BP by 24.4%, 24-hours diastolic BP by 22.1%; $p < 0.05$), central aortic pressure (decrease in aortal systolic BP by 15.9%, aortal diastolic BP by 20.8%; $p < 0.05$) and vascular wall stiffness parameters (decrease in pulse wave velocity by 13.8%; $p < 0.05$) in comparison with group 1A (decrease in 24-hours systolic BP by 17.5%, 24-hours diastolic BP by 14.6%, aortal systolic BP by 12.7%, aortal diastolic BP by 9.7%, pulse wave velocity by 9.2%; $p < 0.05$ in comparison with the group 1B). In the case of salt-resistant patients, there were comparable positive changes in the parameters of 24-hour blood pressure monitoring, central aortic pressure and arterial stiffness indices against the background of both dosing regimens during the day.

Conclusion. In the study, it was demonstrated the more pronounced antihypertensive and vasoprotective efficacy of the combination of thiazide-like diuretic with calcium channel blocker in the morning and ACE inhibitor in bedtime compared to the alternative regimen of prescribed pharmacotherapy in salt-sensitive patients, and comparable efficacy of both regimens in salt-resistant hypertensive patients with diabetes mellitus type 2.

Keywords: chrono-pharmacotherapy, central aortic pressure, arterial stiffness, salt sensitivity, hypertension, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Skibitskiy V.V., Kiselev A.A., Fendrikova A.V. Effectiveness of Chrono-Pharmacotherapy Depending on the Salt Sensitivity of Patients with Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):846-851. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-846-851

Received / Поступила: 13.08.2018

Accepted / Принята в печать: 28.09.2018

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
alexandra2310@rambler.ru

Согласно результатам исследования ЭССЭ РФ приблизительно у каждого третьего российского пациента с артериальной гипертензией (АГ) диагностируется сахарный диабет (СД) 2 типа [1]. Подобное сочетание определяет существенное увеличение риска и частоты кардио- и цереброваскулярных осложнений [2]. Вместе с тем эффективная фармакотерапия, обеспечивающая достижение целевого уровня артериального давления (АД) и органопroteкцию, сопровождается улучшением прогноза у данной категории больных. В настоящее время прогностически важным считается не только контроль АД на плечевой артерии, но и снижение центрального аортального давления (ЦАД) и артериальной жесткости на фоне применения антигипертензивных препаратов [3,4]. Кроме того, эффективность лечения, особенно при сочетании АГ и СД 2 типа, во многом зависит от такого феномена, как солечувствительность пациентов. Важно, что сама по себе чувствительность к поваренной соли способствует увеличению жесткости сосудистой стенки, ЦАД, и, как результат, развитию кардиоваскулярных событий [5].

Нельзя не отметить, что у солечувствительных больных с АГ и СД 2 типа регистрируются нарушения суточного ритма активности таких важных регуляторных систем, как симпато-адреналовая (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) [6]. В определенной степени этим можно объяснить затруднения, возникающие при контроле АД у таких пациентов, и имеющие место нарушения суточного профиля АД, а также разную эффективность утреннего и вечернего приема антигипертензивных препаратов.

Таким образом, представляется актуальным определение возможностей хронофармакотерапии у пациентов с АГ и СД 2 типа. В то же время эффективность данного подхода с учетом солечувствительности больных, а также его влияние на показатели суточного профиля АД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки фактически не изучена. В связи с этим целью работы стала оценка влияния двух режимов приема в течение суток комбинированной антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), ЦАД и жесткости сосудистой стенки у солечувствительных и солерезистентных больных АГ с СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование было включено 130 пациентов с АГ и СД 2 типа, медиана возраста 59 (38-72) лет, у которых предшествующая комбинированная антигипертензивная терапия была неэффективной. Не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: суточный профиль АД «overdipper»; инфаркт миокарда и/или геморрагический/ишемический инсульт в анамнезе; вторичные АГ;

стенокардия напряжения III и IV функционального класса (ФК); сложные нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК согласно классификации New York Heart Association (NYHA); пороки сердца; хроническая болезнь почек 3Б-5 ст., соматические сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время.

Для определения солечувствительности всем пациентам проводилась проба, предложенная В.И. Харченко и соавт. [7], на основании результатов которой были сформированы 2 группы: солечувствительные (группа 1; n=67) и солерезистентные (группа 2; n=63) больные. В каждой группе пациенты были рандомизированы методом случайных чисел на подгруппы А и Б, получающие различные варианты антигипертензивной терапии. Пациенты подгруппы А (1А – солечувствительные и 2А – солерезистентные) принимали утром тиазидоподобный диуретик индапамид-ретард 1,5 мг и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рамиприл 10 мг, а вечером – антагонист кальция (АК) амлодипин 10 мг. Пациенты подгруппы Б (1Б – солечувствительные и 2Б – солерезистентные) получали утром тиазидоподобный диуретик индапамид-ретард 1,5 мг и АК амлодипин 10 мг, а вечером – иАПФ рамиприл 10 мг. Через 4 нед оценивали эффективность фармакотерапии, и при недостижении целевого уровня офисного АД проводилась смена времени приема рамиприла и амлодипина, после чего пациент наблюдался в другой группе. Еще через 4 нед – повторная оценка достигнутых уровней АД, и, в случае недостижения целевого уровня АД пациент исключался из дальнейшего наблюдения.

Всем пациентам, достигшим в течение 8 нед целевого уровня АД (снижение систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) < 85 мм рт.ст. [8], исходно и через 6 мес проводилось СМАД с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия), позволяющего определить не только основные традиционно оцениваемые параметры СМАД, но и показатели, характеризующие артериальную жесткость и ЦАД: САД в аорте (САД_{аорта}), ДАД в аорте (ДАД_{аорта}), среднее давление в аорте (АД_{аорта}ср), индекс аугментации в аорте (AIx_{аорта}), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SERV), длительность периода изгнания левого желудочка (ED), амплификация пульсового давления (PPA), а также параметры, характеризующие ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT), оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{аорта}), индекс аугментации (AIx) [9].

Исследование являлось рандомизированным, проспективным, сравнительным в параллельных группах.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям произведено с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным – построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование солечувствительные и солерезистентные пациенты по основным клиническим параметрам статистически значимо не различались между собой. Однако по результатам СМАД у солечувствительных пациентов по сравнению с солерезистентными выявлены более высокие уровни САД_{сутки} – 153 (134;171) мм рт.ст. против 145 (135;167) мм рт.ст. ($p < 0,05$), САД_{ночь} – 133 (123;154)

мм рт.ст. против 129 (121;149) мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД_{ночь} – 97 (87;101) мм рт.ст. против 94 (86;99) мм рт.ст. ($p < 0,05$). В то же время показатели ЦАД и жесткости сосудистой стенки независимо от солечувствительности больных оказались сопоставимы.

Через 4 нед от начала исследования среди солечувствительных пациентов в подгруппе 1А 6 из 34, а в подгруппе 1Б 5 из 33 больных не достигли целевых значений АД, в связи с чем им изменили режим назначения фармакотерапии. В группе солерезистентных лиц в подгруппе 2А у 4 из 31, в подгруппе 2Б у 5 из 32 пациентов зафиксирован уровень АД $\geq 140/85$ мм рт.ст., и режим назначений был изменен на альтернативный. В результате через 8 нед наблюдения количество пациентов с достигнутым целевым уровнем АД оказалось сопоставимым во всех подгруппах, и составило 90% в подгруппе 1А, 94% – в 1Б, 97% – в 2А, 90% – в 2Б.

По результатам СМАД через 24 нед применения двух режимов дозирования у солечувствительных пациентов (подгруппы 1А и 1Б) наблюдалось статистически значимое снижение изучаемых показателей (табл. 1), но в подгруппе 1Б по сравнению с 1А динамика всех параметров оказалась более выраженной ($p < 0,05$).

Table 1. Dynamics of indicators of daily monitoring of blood pressure in the studied groups

Таблица 1. Динамика показателей СМАД в исследуемых группах

Параметр	Подгруппа 1А (n=31)	Подгруппа 1Б (n=31)	Подгруппа 2А (n=30)	Подгруппа 2Б (n=30)
САД _{сутки} (мм рт.ст.), Δ%	-17,5*	-24,4*†	-19,9*	-21,8*
ДАД _{сутки} (мм рт.ст.), Δ%	-14,6*	-22,1*†††	-21,9*	-19,7*
САД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-17,8*	-24,1*†	-19,2*	-20,8*
ДАД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-14,8*	-20,9*†	-18,1*	-18,7*
САД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-11,8*	-17,4*†††	-12,6*	-16,3*
ДАД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-18,3*	-25,6*†	-19,9*	-23,2*
ИВСАД _{день} (%), Δ%	-45,4*	-54,3*†	-54,8*	-54,9*
ИВ ДАД _{день} (%), Δ%	-46,4*	-54,6*†	-55,6*	-54,7*
ИВ САД _{ночь} (%), Δ%	-42,2*	-51,2*†	-38,9*	-47,8*†
ИВ ДАД _{ночь} (%), Δ%	-46,8*	-54,7*†	-35,9*	-49,3*†
Вариабельность САД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-40,2*	-52,9*†	-45,0*	-48,0*
Вариабельность ДАД _{день} (мм рт.ст.), Δ%	-35,4*	-47,8*†	-38,8*	-44,4*
Вариабельность САД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-17,2*	-38,1*†	-15,8*	-33,9*†††
Вариабельность ДАД _{ночь} (мм рт.ст.), Δ%	-27,1*	-42,2*†††	-23,7*	-39,1*†††
ВУПСАД (мм рт.ст.), Δ%	-18,1*	-34,6*†	-27,7*	-25,1*
ВУПДАД (мм рт.ст.), Δ%	-29,8*	-37,9*†	-27,0*	-29,0*
СУПСАД (мм рт.ст./ч), Δ%	-23,7*	-37,5*†	-32,5*	-28,5*
СУПДАД (мм рт.ст./ч), Δ%	-21,2*	-28,1*†	-24,8*	-26,5*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в той же подгруппе; † $p < 0,05$, †† $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным показателем в соседней подгруппе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ – индекс времени, ВУП – величина утреннего подъема, СУП – скорость утреннего подъема

Table 2. Changes in central arterial pressure and vascular wall stiffness in the studied subgroups of salt-sensitive patients
Таблица 2. Динамика показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в исследуемых подгруппах
солечувствительных пациентов

Параметр	Подгруппа 1А (n=31)			Подгруппа 1Б (n=31)		
	Исходно	Через 24 нед	Δ%	Исходно	Через 24 нед	Δ%
RWTT, мс	131 (107;139)	139 (113;157)	6,3	129 (108;134)	143 (116;159)	10,7* ⁺⁺⁺
RWTT пр, мс	136 (122;141)	144 (123;159)	5,7	137 (121;142)	147 (121;159)	7,4
PWV _{аорта} , м/с	12,2 (9,8;12,4)	11,1 (9,9;11,6)	-9,2*	11,8 (10,2;12,3)	10,2 (09,7;10,9)	-13,8* ⁺
PWV _{аорта} пр, м/с	11,3 (8,4;12,1)	10,4 (7,9;11,7)	-8,1*	11,7 (8,1;12,2)	9,9 (7,7;10,6)	-15,5* ⁺⁺⁺
Alx, %	2,4 (-19,2;7,3)	-9 (-24,2;1,2)	-37,6*	2,9 (-18,9;6,8)	-17,4 (-22,1;-1,8)	-48,4* ⁺
Alx _{аорта} , %	25,9 (25,1;27,6)	12,8 (8,2;15,5)	-50,1*	26,7 (25,1;28,1)	7,1 (4,8;11,1)	-73,2* ⁺⁺
САД _{аорта} , мм рт. ст.	134 (122;139)	117 (111;134)	-12,7*	133 (121;137)	112 (109;128)	-15,9* ⁺
ДАД _{аорта} , мм рт. ст.	91 (85;97)	82 (79;88)	-9,7*	90 (84;96)	72 (70;77)	-20,8* ⁺⁺⁺
АД _{аорта} ср, мм рт. ст.	107 (98;110)	91 (84;96)	-14,8*	104 (96;111)	85 (80;89)	-18,1* ⁺
ПАД _{аорта} , мм рт.ст.	51 (48;62)	48 (42;57)	-5,6	52 (47;60)	42 (35;51)	-19,3* ⁺⁺
Вариабельность САД _{аорта} , мм рт.ст.	15 (11;18)	12 (7;14)	-20,1*	16 (11;19)	11 (8;15)	-31,4* ⁺⁺
Вариабельность ДАД _{аорта} , мм рт.ст.	13 (11;16)	11 (10;12)	-15,3*	13 (11;16)	11 (10;12)	-15,4*
PPA, %	139 (116;152)	104 (100;117)	-25,1*	145 (122;158)	115 (107;125)	-20,1*
ED, мс	360 (328;391)	321 (300;331,5)	-10,9*	347 (316;380)	314 (297;339)	-9,6*
SEVR, %	123 (114;135)	132 (119;141)	7,4*	119 (111;129)	138 (121;157)	16,0* ⁺

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе; ⁺p<0,05; ⁺⁺p<0,01; ⁺⁺⁺p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в соседней подгруппе

Данные представлены в виде Me (25%;75%)

RWTT – время распространения отраженной волны, RWTT пр – время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС 75 уд/мин, PWV – скорость распространения пульсовой волны, PWV пр – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, Alx – индекс аугментации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – центральное пульсовое давление, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока

В группе солерезистентных больных на фоне использования обоих режимов комбинированной антигипертензивной терапии (подгруппа 2А и 2Б) регистрировалась статистически значимая и практически сопоставимая положительная динамика основных показателей СМАД (табл. 1). Вместе с тем в подгруппе 2Б степень снижения индекса времени (ИВ) и вариабельности АД в ночные часы оказалась статистически более значимой, чем в подгруппе 2А.

У солечувствительных больных независимо от используемого варианта фармакотерапии наблюдалось улучшение большинства показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки (табл. 2). В то же время в подгруппе 1Б по сравнению с альтернативным режимом лечения отмечалась статистически более значимая позитивная динамика фактически всех показателей ЦАД и артериальной жесткости.

В группе солерезистентных больных оба режима назначения антигипертензивной терапии оказывали статистически значимое положительное влияние на большинство показателей ЦАД и сосудистой ригидности (табл. 3), однако в подгруппе 2Б по сравнению с подгруппой 2А наблюдались более выраженные изменения таких важных в прогностическом отношении

параметров, как PWV в аорте, САД в аорте и вариабельности ДАД в аорте.

Таким образом, в группе солечувствительных больных прием иАПФ вечером, а тиазидоподобного диуретика и АК утром по сравнению с альтернативным режимом назначения препаратов в течение суток сопровождался статистически значимо более выраженным улучшением всех показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, тогда как в группе солерезистентных пациентов оба варианта фармакотерапии обеспечивали сопоставимое влияние на большинство изучаемых параметров.

Обсуждение

Различная эффективность хронофармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и СД 2 типа, вероятно, связана с некоторыми особенностями циркадного ритма активности САС и РААС. Считается, что у солечувствительных больных, в том числе, при наличии СД, пик активности САС и РААС приходится на ночные и ранние утренние часы [6, 10]. Более того, активность внутрипочечной РААС, которая тесно ассоциирована с реабсорбцией натрия и воды в проксимальных канальцах почек, также повышается

Table 3. Changes in central arterial pressure and vascular wall stiffness in the studied subgroups of salt-resistant patients
Таблица 3. Динамика показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в исследуемых подгруппах солерезистентных пациентов

Параметр	Подгруппа 2А (n=30)			Подгруппа 2Б (n=30)		
	Исходно	Через 24 нед	Δ%	Исходно	Через 24 нед	Δ%
RWTT, мс	127 (106;141)	138 (112;157)	9,5*	131 (110;139)	142 (124;159)	9,8*
RWTT пр, мс	134 (124;147)	143 (125;152)	6,8	138 (118;149)	147 (136;161)	6,7
PWV _{аорта} , м/с	11,9 (9,7;12,5)	10,8 (9,8;11,4)	-9,3*	12,1 (10,1;12,5)	10,1 (07,9;11,3)	-16,5* ^{††}
PWV _{аорта} пр, м/с	11,1 (8,1;12,8)	10,6 (7,7;11,9)	-4,4	11,3 (8,6;12,4)	10,1 (7,3;10,8)	-10,7* ^{†††}
Alx, %	2 (-22;17)	-12 (-19;2)	-39,2*	4 (-27;13)	-16 (-31;-4)	-41,6*
Alx _{аорта} , %	28 (17;31)	10 (6-23)	-64,7*	26 (15;34)	9 (5;20)	-76,2*
САД _{аорта} , мм рт. ст	131 (119;139)	112 (105;129)	-14,6*	134 (117;143)	109 (107;118)	-18,5* ^{††}
ДАД _{аорта} , мм рт. ст.	90 (83;94)	74 (71;89)	-17,6*	94 (79;98)	78 (71;82)	-17,2*
АД _{аорта} ср, мм рт. ст.	112 (97;117)	89 (85;98)	-20,7*	114 (94;118)	88 (79;92)	-22,9*
ПАД _{аорта} , мм рт.ст.	48 (44;58)	40 (38;51)	-20,2	51 (45;61)	38 (32;50)	-19,3
Вариабельность САД _{аорта} , мм рт.ст.	16 (11;19)	11 (8;13)	-31,1	16 (10;18)	10 (8;14)	-31,3
Вариабельность ДАД _{аорта} , мм рт.ст.	12 (11;14)	10 (9;12)	-16,5	13 (10;16)	10 (8;12)	-23,0 ^{††}
PPA, %	142 (111;151)	117 (104;129)	-17,8	139 (109;144)	119 (105;127)	-14,4
ED, мс	342 (321;372)	309 (287;324)	-9,7	337 (314;378)	295 (274;328)	-12,4
SEVR, %	125 (112;137)	138 (122;145)	10,4	118 (110;127)	134 (120;148)	-13,7

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе; ^{††}p<0,01; ^{†††}p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в соседней подгруппе

Данные представлены в виде Me (25%;75%)

RWTT – время распространения отраженной волны, RWTT пр – время распространения отраженной волны, приведенное к ЧСС 75 уд/мин, PWV – скорость распространения пульсовой волны, PWV пр – скорость распространения пульсовой волны, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, Alx – индекс аугментации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – центральное пульсовое давление, PPA – амплификация пульсового давления, ED – длительность периода изгнания левого желудочка, SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока

после 16 ч [10]. В результате увеличивается объем циркулирующей крови, и вполне закономерно возрастает АД, преимущественно в ночные и ранние утренние часы. Таким образом, можно полагать, что у солечувствительных больных прием иАПФ непосредственно перед сном существенно снижает гипертензивный эффект чрезмерной ночной активации САС и РААС.

Значимые изменения параметров ЦАД и жесткости сосудистой стенки на фоне применения иАПФ перед сном у солечувствительных больных отчасти можно объяснить уменьшением, преимущественно в ночные часы, активности тканевой РААС, определяющей ремоделирование сосудистой стенки [7, 11]. Кроме того, повышенное содержание натрия в плазме, наблюдающееся при солечувствительности во второй половине суток и сопровождающееся гиперсимпатикотонией, ассоциировано с увеличением выработки трансформирующего ростового фактора 1 (TGF-β1) и профибротического фактора, что также способствует увеличению ригидности сосудов и повышению ЦАД [12].

Нельзя не учитывать и то, что само по себе уменьшение ночных значений САД и ДАД, а также времени

нагрузки давлением, вариабельности АД, продемонстрированной в нашей работе, способствует улучшению показателей, характеризующих ригидность сосудов [13].

Изменение показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки в подгруппах солерезистентных пациентов оказалось статистически значимым и сопоставимым независимо от времени назначения в течение суток антигипертензивных препаратов. Можно полагать, что данный результат отчасти обусловлен сопоставимым антигипертензивным эффектом используемых вариантов фармакотерапии. Кроме того, при солерезистентности активность РААС в течение суток существенно не меняется, лишь незначительно возрастая в предутренние часы [7]. Вероятно, в данных условиях время приема иАПФ не имеет существенного значения, так как в любом случае обеспечивается подавление неблагоприятных эффектов гиперактивации РААС и САС и улучшение показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки.

Заключение

В проведенном исследовании показана более выраженная антигипертензивная и вазопротективная эф-

эффективность комбинации тиазидоподобного диуретика с АК утром и иАПФ вечером по сравнению с альтернативным режимом назначения фармакотерапии у солечувствительных пациентов, а также сопоставимая эффективность обоих режимов у солерезистентных больных АГ и СД 2 типа. Можно полагать, что выбор варианта хронофармакотерапии с учетом солечувствительности пациентов с АГ и СД 2 типа обеспечивает значимое улучшение показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки, что в перспективе будет

способствовать снижению риска кардио- и цереброваскулярных осложнений 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.

References / Литература

1. Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologia*. 2014;10:4-12. (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12].
2. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
3. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:92-99. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.039.
4. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
5. Qi H., Liu Z., Cao H. et al. Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Salt-Sensitive Hypertensive Patients: A Network Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2018;31(7):835-46. doi:10.1093/ajh/hpy027.
6. Isobe-Sasaki Y., Fukuda M., Ogiyama Y. et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy. *Physiological Reports*. 2017;5(11):e13309. doi:10.14814/phy2.13309.
7. Kharchenko V.I., Luce V.A., Rifai M.A. et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(12):48-55. (In Russ.) [Харченко В.И., Люсов В.А., Рифай М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический Архив*. 1984;56(12):48-55].
8. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925-38. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
9. Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(2):4-19].
10. Ohashi N., Isobe S., Ishigaki S., Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res*. 2017;40(5):413-422. doi:10.1038/hr.2016.166.
11. Combe R., Mudgett J., El Fertak L. et al. How Does Circadian Rhythm Impact Salt Sensitivity of Blood Pressure in Mice? A Study in Two Close C57Bl/6 Substrains. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153472. doi:10.1371/journal.pone.0153472.
12. Harvey A., Montezano A.C., Lopes R.A. et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2016; 32:659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
13. Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. Aortic pressure: modern views on the clinical and prognostic value of its indicators. *Meditsinskii Sovet*. 2013;4:26-33. (In Russ.) [Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. *Медицинский Совет*. 2013;4:26-33].

About the Authors:

Vitaliy V. Skibitsky – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University
Alexey A. Kiselev – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University
Alexandra V. Fendrikova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Сведения об авторах:

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ
Киселев Алексей Александрович – ассистент, кафедра госпитальной терапии, КубГМУ
Фендрикова Александра Вадимовна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, КубГМУ

Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения)

Лариса Анатольевна Хаишева*, Светлана Евгеньевна Глова,
Владислав Александрович Суроедов, Азат Сафаевич Самакаев,
Сергей Владимирович Шлык

Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Цель. Изучить назначаемую медикаментозную терапию, а также приверженность к ней у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в реальной клинической практике в течение года после индексного события.

Материал и методы. В исследование включено 327 пациентов, которые находились на стационарном лечении по поводу ОКС: 199 (60,9%) пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и 128 (39,1%) с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Оценивалось назначенное лечение и приверженность к терапии в течение 12 мес после коронарного события. Терапия, назначенная пациентам, сравнивалась с современными клиническими рекомендациями для лечения пациентов, перенесших ОКС.

Результаты. Завершили клиническое исследование 67% пациентов. Приверженность к назначаемой медикаментозной терапии в течение 12 мес после ОКС максимальна для ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (83,6%), двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ; 79,9%) и β -адреноблокаторам (78,1%), минимальна к гиполипидемическим препаратам (статины; 61,6%). Выявлено статистически значимое снижение приверженности к приему препаратов через 6 и 12 мес от начала терапии. Установлена значимо большая приверженность к ДАТ у пациентов с ОИМ по сравнению с пациентами с НС ($p < 0,05$). При анализе частоты возникновения конечных точек было установлено, что у пациентов, не приверженных к лечению, значимо чаще возникали госпитализации в связи с нестабильной стенокардией (15,1% против 7,4%; $p < 0,05$), ОИМ (16,9% против 8,1%; $p < 0,05$), смерть от сердечно-сосудистых причин (13% против 10,4%; $p < 0,05$).

Заключение. Терапия, назначаемая на амбулаторном этапе пациентам с острым коронарным синдромом в Ростовской области, соответствует современным клиническим рекомендациям. Через 6 мес после выписки из стационара приверженность к медикаментозной терапии у пациентов снижается, что требует более тщательного амбулаторного наблюдения в данный период. У пациентов, не приверженных к лечению, статистически значимо чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, вторичная профилактика, приверженность к лечению, реальная клиническая практика.

Для цитирования: Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., Самакаев А.С., Шлык С.В. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):852-857. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857

Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation)

Larisa A. Khaisheva*, Svetlana E. Glova, Vladislav A. Suroedov, Azat S. Samakaev, Sergey V. Shlyk
Rostov State Medical University. Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Aim. To study the prescribed drug therapy, as well as adherence to it in patients with acute coronary syndrome (ACS) in real clinical practice within a year after the index event.

Material and methods. The study included 327 patients who were in hospital treatment with ACS: 199 patients (60.9%) with unstable angina (UA) and 128 (39.1%) – with acute myocardial infarction (AMI). The prescribed treatment and adherence to therapy were evaluated within 12 months after the coronary event. Therapy prescribed to patients was compared with current clinical guidelines for the treatment of patients with ACS.

Results. 67% of patients completed the clinical study. Adherence to prescribed medication within 12 months after ACS was maximal for ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers (83.6%), dual antiplatelet therapy (79.9%) and β -blockers (78.1%), and minimal for lipid-lowering drugs (statins; 61.6%). A significant decrease in adherence was revealed in 6 and 12 months from the initiation of therapy. Significantly higher level of adherence to DAT was found in patients with AMI compared with patients with UA ($p < 0.05$). When analyzing the frequency of occurrence of endpoints, it was found that patients who did not adhere to treatment significantly more often had hospitalizations due to UA (15.1% vs 7.4%; $p < 0.05$), AMI (16.9% vs 8.1%; $p < 0.05$), death from cardiovascular causes (13% vs 10.4%; $p < 0.05$).

Conclusion. Therapy prescribed at the outpatient stage in patients with ACS in the Rostov Region corresponds to the modern clinical recommendations. Six months after hospital discharge adherence to drug therapy in patients is reduced, which requires more careful outpatient monitoring during this period. In patients who are not adherent to treatment, cardiovascular complications are significantly more frequent.

Keywords: acute coronary syndrome, secondary prevention, adherence to treatment, real clinical practice.

For citation: Khaisheva L.A., Glova S.E., Suroedov V.A., Samakaev A.S., Shlyk S.V. Evaluation of Drug Therapy and Adherence to It in Patients after Acute Coronary Syndrome in Real Clinical Practice (Results of One Year Observation). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):852-857. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857

Received / Поступила: 02.08.2018
Accepted / Принята в печать: 06.11.2018

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых доминируют ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная патология по-прежнему сохраняют лидирующие позиции в снижении численности населения нашей страны [1,2].

Эффективность лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) напрямую зависит от своевременной диагностики и адекватной терапии заболевания, что неразрывно связано с высокой приверженностью пациента к терапии на всех этапах лечения [3-6]. Осознание необходимости постоянного приема препаратов соотносится с высоким комплаенсом пациентов, при этом пациенты с низким комплаенсом имеют больший процент осложнений и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии [7].

По данным регистра ЛИС-3 основным фактором, значимо увеличивающим риск смерти от ОКС на госпитальном этапе, был возраст. Наличие диагностированных ССЗ в анамнезе ассоциировалось с лучшей приверженностью пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений, а она, в свою очередь, с улучшением качества терапии [8].

Одним из протоколов длительного наблюдения за пациентами, перенесшими ОКС, является исследование EUROASPIRE, которое проводится с 1995 г. [9]. В исследовании EUROASPIRE IV (2012-2013 гг.) по сравнению с EUROASPIRE I произошло увеличение пациентов, принимающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с 29,5% до 75,1%; β -адреноблокаторов (β -АБ) – с 53,7% до 82,6%; прием статинов достиг 85,7% в EUROASPIRE IV по сравнению с 18,5% в 1995 г. Однако распространенность факторов риска среди пациентов оставалась высокой, в связи с чем снижалась эффективность вторичной профилактики ССЗ [2]. Ведение пациентов с ОКС является многокомпонентным и трудоемким, разработанные клинические рекомендации и стандарты ведения пациентов на практике выполняются с недостаточной эффективностью. Необходимо выявить причины, приводящие к снижению приверженности, определить группы препаратов, от которых пациенты в процессе лечения отказываются чаще всего, что позволит в конечном итоге повысить эффективность лечения пациентов с ОКС.

Цель исследования: изучить назначаемую медикаментозную терапию, а также приверженность к ней у пациентов с ОКС в реальной клинической практике в течение года после индексного события.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование проведено на базе Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) и больницы скорой медицин-

ской помощи городов Ростова-на-Дону, а также Аксая и Таганрога. В период с июля по декабрь 2016 г. было включено 327 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом ОКС, и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ОКС при поступлении в стационар устанавливали в соответствии с рекомендациями [10,11], включая острый инфаркт миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST, ОИМ с подъемом сегмента ST или нестабильную стенокардию (НС).

Критериями исключения из исследования явились: симптоматические гипертензии, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA) с фракцией выброса <40%; желудочковые нарушения ритма III-IV класс по Лауну, нарушения автоматизма и проводимости, требующие медикаментозного лечения; фибрилляция предсердий, сахарный диабет I или II типа, хронические заболевания внутренних органов в стадии субкомпенсации или декомпенсации, онкологические заболевания.

После выписки из стационара визиты проводились через 1 мес (визит 1), 6 мес (визит 2) и 12 мес (визит 3). На каждом визите оценивалось клиническое состояние пациента, принимаемая терапия в соответствии с современными клиническими рекомендациями, и приверженность к лечению с учетом групп препаратов [10, 11]. Пациенты приносили упаковки от препаратов и пустые блистеры, учитывали период, прошедший после последнего визита, количество принятых таблеток и рассчитывали приверженность к терапии по формуле [15]:

$$\text{приверженность (\%)} = \frac{\text{реальное число принятых таблеток}}{\text{ожидаемое число принятых таблеток}} \times 100\%.$$

Приверженность к лечению считалась неудовлетворительной, если пациент принимал $\leq 80\%$ или $\geq 120\%$ таблеток за промежуток времени.

Статистический анализ проводился при помощи Statistica 11.0 (Statsoft Inc., США). Для всех переменных проводилось тестирование с использованием критериев нормальности Шапиро-Уилка. При непараметрическом распределении использовали критерий Крускалла-Уоллиса. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (в случае ненормального). При непараметрическом распределении данных рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Table 1. The incidence of endpoints in patients undergoing acute coronary syndrome for 12 months, depending on adherence to therapy

Таблица 1. Частота возникновения конечных точек у пациентов, перенесших ОКС в течение 12 мес в зависимости от приверженности к терапии

Показатель	Пациенты, приверженные к терапии (n=135)	Пациенты, неприверженные к терапии (n=192)	Все пациенты (n=327)	p ^a
Госпитализация с НС, n (%)	10 (7,4)	29 (15,1)	39 (11,9)	0,03
Госпитализация с ОИМ, n (%)	11 (8,1)	31 (16,9)	42 (12,8)	0,03
Госпитализация с ОСН, n (%)	1 (0,7)	4 (2)	5 (1,5)	0,33
Госпитализация с ОНМК, n (%)	4 (3,0)	9 (4,7)	13 (4,0)	0,43
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	14 (10,4)	36 (13)	49 (15,0)	0,04
Смерть от других причин, n (%)	10 (7,4)	16 (8,3)	26 (8)	0,76

^aуровень значимости отличий сравниваемых показателей в соответствующих группах
НС – нестабильная стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Table 2. Adherence to treatment with ACE inhibitors / angiotensin receptor blockers

Таблица 2. Приверженность к лечению ИАПФ/БРА

	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Нестабильная стенокардия, n (%)	144 (78,7) n=183	126 (86,3) n=146	102 (81,0) n=126
Острый инфаркт миокарда, n (%)	101 (81,5) n=124	88 (85,4) n=103	81 (87,1) n=93
Всего, n (%)	245 (79,8) n=307	214 (85,9) n=249	183 (83,6) n=219

p > 0,05 для всех сравнений между группами нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, а также между визитами внутри каждой группы

Table 3. Adherence to treatment with β -blockers

Таблица 3. Приверженность к лечению β -адреноблокаторам

Подгруппа	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Нестабильная стенокардия, n (%)	175 (95,6) n=183	99 (67,8)*** n=146	93 (73,8)*** n=126
Острый инфаркт миокарда, n (%)	116 (93,5) n=124	84 (81,6)***† n=103	78 (83,9)*** n=93
Всего, n (%)	291 (94,8) n=307	183 (73,5)*** n=249	171 (78,1)*** n=219

***p < 0,001 по сравнению с визитом 1 в данной подгруппе. † p < 0,05 по сравнению с нестабильной стенокардией на том же визите.

Table 4. Adherence to lipid-lowering therapy (statins)

Таблица 4. Приверженность к гиполипидемической терапии (статины)

Подгруппа	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Нестабильная стенокардия, n (%)	170 (92,9) n=183	90 (61,6)*** n=146	64 (50,8)*** n=126
Острый инфаркт миокарда, n (%)	117 (94,4) n=124	77 (74,8)***† n=103	67 (72,0)***†† n=93
Всего, n (%)	294 (95,8) n=307	166 (66,7)*** n=249	135 (61,6)*** n=219

***p < 0,001 по сравнению с визитом 1 в данной подгруппе. †p < 0,05, ††p < 0,01 по сравнению с нестабильной стенокардией на том же визите.

Результаты

Всего в исследование было включено 327 пациентов, из которых было 172 мужчины (52,6%) и 155 женщин (47,4%) в возрасте от 36 до 93 лет, средний возраст – $64,1 \pm 0,6$ года. Среди включенных в исследование пациентов диагноз НС был установлен у 199 человек (60,9%), ОИМ – у 128 человек (39,1%). Пациенты с диагнозом ОИМ были моложе пациентов с диагнозом НС ($61,0 \pm 0,9$ лет против $66,1 \pm 0,8$ лет; $p < 0,05$). Установлена отрицательная корреляция между видом ОКС и длительностью ИБС ($r = -0,3$; $p < 0,05$), то есть, более короткий стаж ИБС приводил к развитию ОИМ, более длительный – к НС.

Завершили клиническое исследование 219 (67%) пациентов (126 [63,3%] с НС и 93 [72,7%] с ОИМ). Зарегистрированные за время наблюдения конечные точки отражены в табл. 1. При анализе частоты возникновения конечных точек в зависимости от приверженности было установлено, что у пациентов, не приверженных к лечению, чаще возникали госпитализации в связи с НС, госпитализации в связи с ОИМ, смерть от сердечно-сосудистых причин ($p < 0,05$). Это соотносится с результатами других клинических исследований [6, 12], в которых прекращение применения медикаментозной терапии приводило к увеличению риска смертельного исхода и сердечно-сосудистых катастроф (табл. 1).

На основании современных рекомендаций по лечению пациентов с ОКС всем больным, кроме пациентов с противопоказаниями, необходимо назначить двойную антитромбоцитарную терапию, липидснижающие препараты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -АБ [10, 11]

Результаты проведенного исследования показали высокую частоту назначения пациентам ингибиторов АПФ (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), которая составила 81,4% для мужчин и 85,2% для женщин. При оценке приверженности к ИАПФ/БРА было выявлено, что в целом пациенты имели высокую приверженность к данной группе препаратов, которая через 12 мес от начала терапии составляла для пациентов с НС 81%, для пациентов с ОИМ – 87,1% (табл. 2).

В исследуемой выборке β -АБ было 95,4% мужчин и 94,8% женщин. При оценке приверженности к β -АБ установлено, что через 1 мес от начала терапии она составляла 94,8% на данной группе препаратов, через 6 мес – 73,5%, а через 12 мес количество пациентов, принимавших препараты данной группы, увеличилось до 78,1%. Пациенты с ОИМ по сравнению с пациентами с НС имели значимо большую приверженность к терапии β -АБ ($p < 0,05$; табл. 3).

Гиполипидемическую терапию после перенесенного ОКС принимали 93,6% мужчин и 92,9% жен-

щин. Минимальные значения приверженности были выявлены именно к этой группе препаратов, и через 12 мес от начала терапии она составляла для пациентов с НС 50,8%, для пациентов с ОИМ – 72% ($p < 0,05$). Причем, значимое снижение приверженности было выявлено на визите 6 мес от начала терапии для обеих групп пациентов ($p < 0,05$). Пациенты, перенесшие ОИМ, были более привержены к терапии статинами по сравнению с пациентами с НС ($p < 0,05$; табл. 4).

Современные клинические рекомендации обязывают назначать двойную антитромбоцитарную терапию на срок не менее 12 мес [4, 10, 11]. Препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) на визите включения в исследование были назначены 92,4% мужчин и 90,3% женщин, клопидогрел – 75,0% мужчин и 74,2% женщин. То есть, назначение клопидогрела при выписке из стационара было значительно ниже должных величин. Через 1 мес от начала исследования частота назначения клопидогрела увеличилась, и составила 98,2% для мужчин и 97,2% для женщин, врачи амбулаторного звена назначали ДАТ тем пациентам, которым препарат не был рекомендован на стационарном этапе.

В течение всего периода наблюдения пациенты, перенесшие ОКС, были привержены к приему АСК, и через 12 мес наблюдения приверженность составила для мужчин 90,5%, для женщин – 83,5%. Как пациенты с НС, так и с ОИМ на визите включения в исследование (91,9% и 90,6%, соответственно) и через 12 мес лечения (87,9% и 86,3%, соответственно) были высоко привержены к терапии и не имели статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$). При оценке приверженности к ДАТ было установлено, что приверженность к данной группе препаратов через 12 мес от начала терапии составила для пациентов с НС 65,1%, для пациентов с ОИМ – 92,5% (табл. 5).

Обсуждение

Приверженность к назначаемой медикаментозной терапии в течении 12 мес после ОКС составляла в данном исследовании 61,6% и была наиболее высока в группе пациентов, перенесших ОИМ, максимальна для групп ИАПФ/БРА, двойной антитромбоцитарной терапии и β -АБ, минимальна к гиполипидемическим препаратам. При этом наблюдалось снижение приверженности через 6 мес от индексного события. При сравнении с приверженностью по данным исследования ЛИС (44,1%) в нашем исследовании она была в 1,4 раза больше.

При оценке частоты назначения групп медикаментозных препаратов было выявлено, что в исследуемой выборке β -АБ получали 93,3% пациентов, эти данные соотносятся с частотой назначения данной группы пре-

Table 5. Adherence to dual antiplatelet therapy

Таблица 5. Приверженность к двойной антитромбоцитарной терапии

Подгруппа	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Нестабильная стенокардия, n (%)	116 (63,4)* n=183	94 (64,4)* n=146	82 (65,1) n=126
Острый инфаркт миокарда, n (%)	103 (83,1)*+++ n=124	81 (78,6)*+ n=103	86 (92,5)+++ n=93
Всего, n (%)	219 (71,3)* n=307	175 (70,3)* n=249	175 (79,9) n=219

*p<0,05 по сравнению с визитом 3 в данной подгруппе. +p<0,05, +++p<0,001 по сравнению с нестабильной стенокардией на том же визите.

паратов при аналогичном исследовании, в целом по России – 91,6%. Приверженность к β-АБ сохраняется на высоком уровне в течение 1 мес (94,8%) и затем снижается через 6 и 12 мес от начала терапии. Приверженность к β-АБ в нашем исследовании через 12 мес наблюдения была ниже (78,1%), чем в целом по России – 92,9% [12].

На визите включения в исследование АСК была назначена 91,1% пациентов, 74,6% получали клопидогрел. Приверженность к ДАТ через 12 мес от начала терапии была 79,9%. Приверженность к ДАТ в нашем исследовании была на 10,6% ниже по сравнению с данными по России (90,5%) [12]. Приверженность к гиполипидемической терапии была минимальна по сравнению с приемом других групп препаратов, и через 12 мес от начала терапии составила 61,6%, что в 1,5 раза ниже, чем в целом по России (прием в 89,4%) [12].

Пациенты с ОИМ были более привержены к терапии β-АБ, статинами и ДАТ по сравнению с пациентами с НС (p<0,05). Именно в группе с низкой приверженностью чаще возникали повторные госпитализации по

поводу НС и ОИМ, смерть от сердечно-сосудистых причин. Эти аспекты необходимо учитывать при проведении школ для пациентов с ОКС.

Закключение

Терапия, назначаемая на амбулаторном этапе пациентам с острым коронарным синдромом в Ростовской области, в целом соответствует современным клиническим рекомендациям. Через 6 мес после выписки из стационара по поводу острого коронарного синдрома приверженность к медикаментозной терапии у пациентов снижается, что требует более тщательного амбулаторного наблюдения в данный период. У пациентов, не приверженных к лечению, статистически значимо чаще возникают сердечно-сосудистые осложнения.

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

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

References / Литература

- Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S. et al. High mortality rates from coronary heart disease in the Russian Federation: problems of statistical data (results of Russian multicenter epidemiological study of morbidity, mortality, quality of diagnosis and treatment of acute forms of ischemic heart disease - REZONANS). Serdtse. 2010;1(51):19-25. (In Russ.) [Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС - РЕЗОНАНС). Сердце 2010;1(51):19-25].
- Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N. et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. Ter Arkhiv. 2017;89(9):53-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. Терапевтический Архив. 2017;89(9):53-9]. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
- Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Treatment compliance, in patiens with acute coronary syndrom before hospitalization. Clinician. 2012;6(2):41-9 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2012;6(2):41-49]. doi:10.17650/1818-8338-2012-6-2-41-49.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(2):158-66 (In Russ.) [Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;7(2):158-166]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166.
- Kuzheleva E.A., Borel' K.N., Garganeeva A.A. Low adherence to treatment after myocardial infarction: causes and ways of adjustment considering psycho-emotional state of patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(3):291-5 (In Russ.) [Кужелева Е.А., Борець К.Н., Гарганеева А.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):291-5]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-291-295.
- Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu. A., et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions - participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. Russ J Cardiol. 2012;5(97):6-11 (In Russ.) [Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский Кардиологический Журнал. 2012;5(97):6-11].

8. Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P. et al. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):63-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):63-8]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
9. Kotseva K., Wood D., De Backer G., et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from twenty four European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
10. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
11. 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.
12. Pchelintsev M.V., Belousov D.Y. Pharmacoepidemiology of acute coronary syndrome. Domestic analysis of the actual prescribing practices. *Good Clinical Practice*. 2012;2:33-44 (In Russ.) [Пчелинцев М.В., Белоусов Д.Ю. Фармакоэпидемиология острого коронарного синдрома. Отечественный анализ реальной практики назначений. *Качественная Клиническая Практика*. 2012;2:33-44].

About the Authors:

Larisa A. Khaisheva – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University

Svetlana E. Glova – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy, Rostov State Medical University

Vladislav A. Suroedov – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Rostov State Medical University

Azat S. Samakaev – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Rostov State Medical University

Sergey V. Shlyk – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Rector of Rostov State Medical University

Сведения об авторах

Хаишева Лариса Анатольевна – д.м.н., профессор, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, РостГМУ

Глова Светлана Евгеньевна – к.м.н., ассистент, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, РостГМУ

Суроедов Владислав Александрович – аспирант, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, РостГМУ

Самакеев Азат Сафаевич – аспирант, кафедра терапии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, РостГМУ

Шлык Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Ректор РостГМУ

Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: клинические рекомендации и реальная практика

Кристина Геннадьевна Переверзева^{1,2*}, Сергей Степанович Якушин¹, Анастасия Эдуардовна Припадчева¹, Наталья Петровна Агальцова²

¹ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

² Областной клинический кардиологический диспансер
Россия, 390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

Цель. Изучить частоту назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включено 106 пациентов с ФП и ИМ (60 мужчин, 55,6%), находившихся на стационарном лечении в период 2016-2017 гг. в одной из клинических больниц города. Медиана возраста пациентов составила 70,0 (61,0;78,0) лет. Пациенты с первым и единственным пароксизмом ФП были исключены из анализа, и все дальнейшие расчеты проводились для 104 пациентов. В 64 (60,2%) случаях ФП была представлена пароксизмальной формой, при этом в 2 (1,9%) случаях настоящий пароксизм был первым и единственным. В 20 (18,9%) случаях ФП была персистирующей, а в 20 (18,9%) – постоянной.

Результаты. При оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc медиана баллов для всех пациентов составила 5,0 (4,0;6,0) балла. При оценке риска геморрагических осложнений на фоне приема ОАК по шкале HAS-BLED медиана составила 2,0 (2,0;3,0) балла. Значение HAS-BLED ≤ 2 имел 71 (68,3%) пациент, HAS-BLED ≥ 3 – 33 (31,7%). 4 (3,8%) пациентам был назначен только один антиагрегант. В качестве единственного антиагреганта в 3 случаях выступал аспирин, в одном – клопидогрел. В 80 (76,9%) случаях пациентам была назначена двойная антиагрегантная терапия, в 17 (16,3%) – терапия ОАК, при этом в 7 (6,7%) случаях в составе тройной антитромботической терапии (АТТ), в 9 (8,7%) – в составе двойной АТТ (ОАК+антиагрегант) и в 1 (1,0%) случае – в качестве монотерапии. Среди всех случаев назначения ОАК варфарин был назначен в 11 (64,7%) случаях, а ривароксабан – в 6 (35,3%).

Заключение. В реальной клинической практике назначение ОАК или отказ от него происходит без учета риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений по соответствующим шкалам.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, антикоагулянты, антиагрегантная терапия, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED.

Для цитирования: Переверзева К.Г., Якушин С.С., Припадчева А.Э., Агальцова Н.П. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: клинические рекомендации и реальная практика. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):858-863. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-858-863

Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation after Myocardial Infarction: Clinical Guidelines and Actual Practice

Kristina G. Pereverzeva^{1,2*}, Sergey S. Yakushin¹, Anastasia E. Pripadcheva¹, Natalia P. Agaltsova²

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

² Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary
Stroykova ul. 96, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To study the frequency of oral anticoagulants (OAC) prescription for patients with atrial fibrillation (AF) after myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study includes 106 patients (60 men, 55.6%) with a previously established diagnosis of AF, who were on hospital treatment in the period 2016-2017 years in one of the university hospitals of the city and having at the time of discharge from the hospital the final diagnosis of MI. The median age was 70.0 (61.0;78.0) years. Patients with the first and only paroxysm of AF were excluded from the analysis and all further calculations were performed for 104 patients. In 64 (60.2%) of cases, AF was presented by paroxysmal form, while in 2 (1.9%) cases this paroxysm was the first and only, in 20 (18.9%) cases – persistent AF and in 20 (18.9%) – permanent.

Results. While assessing the risk of thromboembolic complications on the CHA₂DS₂-VASc scale, the median score for all patients was 5.0 (4.0;6.0) points. While assessing the risk of hemorrhagic complications on the HAS-BLED scale, the median score for all patients was 2.0 (2.0;3.0) points. HAS-BLED ≤ 2 value had 71 (68.3%) patients, HAS-BLED ≥ 3 – 33 (31.7%). Only one antiplatelet agent was prescribed to 4 (3.8%) patients. Aspirin was the only antiplatelet agent in 3 cases and clopidogrel – in one case. In 80 (76.9%) cases, patients were prescribed dual antiplatelet therapy, in 17 (16.3%) – OAC therapy, among which 7 (6.7%) cases – a triple antithrombotic therapy (ATT), 9 (8.7%) cases – a double ATT (OAC+ antiplatelet agent) and 1 (1.0%) case – a monotherapy. Among all cases of OAC prescription warfarin was prescribed in 11 (64.7%) cases and rivaroxaban – in 6 (35.3%).

Conclusion. In real clinical practice, the prescription or refusal of OAC occurs without taking into account the risk of thromboembolic and hemorrhagic complications according to appropriate scales.

Keywords: atrial fibrillation, myocardial infarction, anticoagulants, antiplatelet therapy, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED.

For citation: Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Pripadcheva A.E., Agaltsova N.P. Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation after Myocardial Infarction: Clinical Guidelines and Actual Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):858-863. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-858-863

Received / Поступила: 10.09.2018
Accepted / Принята в печать: 29.10.2018

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

Фибрилляция предсердий (ФП) осложняет течение инфаркта миокарда (ИМ) у 15-20% больных. Она чаще отмечается у пожилых пациентов, при выраженном поражении левого желудочка и признаках сердечной недостаточности [1]. При этом ФП не только ухудшает прогноз пациентов с ИМ [2], но и затрудняет их ведение, обуславливая необходимость не только взвешенного выбора антитромботических препаратов, но и более тщательного контроля за проведением антитромботической терапии (АТТ).

С одной стороны, при ИМ с целью снижения риска развития повторных ишемических событий всем больным вне зависимости от варианта ИМ и выбранной стратегии ведения показана двойная антиагрегантная терапия в течение, как минимум, 12 мес после индексного события [3]. При этом в качестве антитромботических препаратов пациентам назначаются ацетилсалициловая кислота и один из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов. С другой стороны, при ФП с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) больным показан варфарин или прямые оральные пероральные антикоагулянты (ПОАК) [4,5]. При этом пероральные антикоагулянты (ОАК) в виде монотерапии не предупреждают тромбозы стентов и не уменьшают риск ишемических событий при ИМ, так же, как и двойная АТТ терапия. Последняя более эффективна, нежели варфарин, в отношении профилактики тромбоза стента и ишемии миокарда [6], но не предупреждает ТЭО при ФП [7, 8].

Таким образом, всем больным с ФП и ИМ с целью предотвращения повторных кардиоишемических событий и ТЭО показана терапия ОАК в сочетании с антиагрегантами. Такая терапия, безусловно, увеличивает риск кровотечения, и в виде трехкомпонентной схемы должна быть назначена на минимально продолжительный срок с учетом как риска тромбозов, так и риска кровотечений. Но в любом случае высокий риск кровотечения не может служить поводом для отказа от терапии ОАК, он только определяет длительность и состав комбинированной АТТ, одним из компонентов которой всегда должны быть ОАК. При этом после стентирования коронарных артерий преимущество отводится ПОАК, которые должны назначаться пациентам в минимально изученной при ФП дозе [9]. В случае назначения антагониста витамина К (варфарин) контроль международного нормализованного отношения (МНО) должен проводиться чаще, а границы МНО целесообразно сузить до целевых значений 2,0-2,5. Это обосновано тем, что в нескольких небольших проспективных исследованиях было показано статистически значимое уменьшение числа больших кровотечений при достижении целевого МНО 2,0-2,5 по сравнению с МНО 2,0-3,0 [7, 11].

Что касается других компонентов двойной/тройной

АТТ, то, в связи с тем, что на сегодняшний день данные о применении тикагрелора и прасугрела в ее составе отсутствуют, их применение не рекомендовано [12, 13], и выбор врача должен останавливаться на ацетилсалициловой кислоте и клопидогреле.

Итак, пациент с ФП и ИМ в случае проведенного стентирования коронарных артерий должен получать тройную АТТ, длительность которой определяется риском геморрагических осложнений: при низком риске ($HAS-BLED \leq 2$) она должна составлять 6 мес, при высоким ($HAS-BLED \geq 3$) – сокращаться до 1 мес. В дальнейшем до достижения срока 12 мес пациент должен принимать двойную АТТ, включающую ОАК и антиагрегант, в затем – монотерапию ОАК пожизненно [10]. При этом в последних Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда шкале HAS-BLED не придается решающего значения в вопросе принятия окончательного решения о назначении и составе АТТ. В них рекомендовано также использовать шкалу ABC и учитывать совокупные признаки высокого риска повторных ишемических событий и геморрагических осложнений [9], и в редких случаях, когда риск кровотечений значительно превышает риск ишемических событий, пациенту уже при выписке может быть назначена двойная АТТ: ОАК и антиагрегант [14].

Что касается пациентов с ИМ, не подвергшихся стентированию коронарных артерий, то таким пациентам показано назначение ОАК с целью предотвращения ТЭО и одного антиагреганта (ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела) для предупреждения ишемических событий [14].

Более сложными являются вопросы назначения и продолжения терапии ОАК и антиагрегантами у пациентов с активным кровотечением в момент настоящей госпитализации. В большинстве случаев коррекции проводимой АТТ у них не требуется [15]. При развитии большого кровотечения у пациента, получающего тройную АТТ, рекомендуется прервать терапию одним из антиагрегантов, а если пациент уже находится на терапии одним антиагрегантом и антикоагулянтом, рекомендовано продолжить монотерапию ОАК [16].

Таким образом выглядят теоретические основы назначения тройной АТТ пациентам с ФП и ИМ, опирающиеся, преимущественно, на согласованное мнение экспертов. Но, с учетом того, что практика назначения ОАК при ФП и стабильной ишемической болезни сердца существенно отличается от указанной в рекомендациях, а частота назначения ОАК невелика, и ее устойчивый, пусть и не стремительный рост отмечается только в течение последних 5-лет [17], мы позволили себе предположить, что практика назначения ОАК при ФП и ИМ также нуждается в изучении, корректировке и совершенствовании.

Цель исследования: изучить частоту назначения ОАК у пациентов с ФП после ИМ.

Материал и методы

С этой целью нами было проведено небольшое ретроспективное исследование, в которое включались пациенты с установленным ранее диагнозом ФП, находившиеся на стационарном лечении в период 2016-2017 гг. в одной из клинических больниц города и имеющие в момент выписки из стационара заключительный диагноз ИМ. Критерием исключения из исследования был первый и единственный пароксизм ФП. Источником информации о пациентах и получаемой ими лекарственной терапии являлись истории болезни данных больных.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Ввиду того, что все изучаемые нами количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, они описывались медианой, нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля) в виде Me (Q1;Q3). Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критериев хи-квадрат по Пирсону или хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера при частоте встречаемости хотя бы одного из анализируемых признаков меньше 10 и 5, соответственно.

Результаты

Из 106 пациентов с ФП и ИМ, включенных в исследование, мужчин было 60 (55,6%). Медиана возраста пациентов составила 70,0 (61,0;78,0) лет. В 64 (60,2%) случаях ФП была представлена пароксиз-

мальной формой, при этом в 2 (1,9%) случаях настоящий пароксизм был первым и единственным, в 18,9% (20) ФП была персистирующей, и еще в 18,9% (20) – постоянной. Пациенты с первым и единственным пароксизмом ФП были исключены из анализа, и все дальнейшие расчеты проводились для 104 пациентов. У всех включенных в исследование пациентов имелась сочетанная сердечно-сосудистая патология (табл. 1).

При оценке риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc медиана баллов для всех пациентов составила 5,0 (4,0;6,0) балла, при этом значений CHA₂DS₂-VASc, равных 1 баллу для мужчин и 2 баллам для женщин получено не было, т.е. всем включенным в исследование пациентам было показано назначение ОАК.

Наиболее распространенными факторами риска ТЭО, за исключением текущего ИМ, были: в 17 (16,3%) случаях острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в 98 (94,2%) – артериальная гипертензия (АГ), в 104 (100%) – хроническая сердечная недостаточность, в 28 (26,9%) – сахарный диабет, а также возраст старше 75 лет – в 40 (38,5%) случаях, от 65 до 74 лет – в 28 (26,9%) случаях.

При оценке риска геморрагических осложнений на фоне приема ОАК по шкале HAS-BLED медиана составила 2,0 (2,0;3,0) балла. Значение HAS-BLED ≤ 2 имели 71 (68,3%) пациент, HAS-BLED ≥ 3 – 33 (31,7%). Наиболее распространенными факторами риска кровотечений были: ОНМК в анамнезе в 17 (16,3%) случаях, прием лекарственных препаратов, повышающих риск кровотечений – в 101 (97,7%), нарушение функции почек – в 7 (6,7%), нарушение функции печени – в 9 (18,3%), кровотечение или анемия в анамнезе – в 2 (11,5%) случаях. В 2 случаях (1,9%) фактором риска кровотечений было злоупотребление алкоголем. Также большую роль в увеличении риска кровотечений играл возраст пациентов, 65,4% из которых (n=68) были старше 65 лет. К положительным аспектам ведения пациентов, нуждающихся в АТТ, можно отнести адекватное использование имеющихся резервов снижения риска кровотечений путем коррекции модифицируемых факторов риска (прежде всего, АГ).

При анализе частоты назначения АТТ пациентам с ФП и текущим ИМ было выявлено, что 3 (2,9%) пациентам не была назначена АТТ, при этом у одного из них во время настоящей госпитализации было кровохарканье, у двух других – состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение.

Только один антиагрегант был назначен 4 (3,8%) пациентам, из которых один имел хроническую болезнь почек 5 стадии, еще у одного во время госпитализации наблюдалось массивное субконъюнктивальное кровоизлияние в мягкие ткани левого века, а у

Table 1. Concomitant cardiovascular diseases in patients (n=104)

Таблица 1. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у пациентов (n=104)

Заболевание	n (%)
Артериальная гипертензия	98 (94,2)
Хроническая сердечная недостаточность	104 (100)
Повторный инфаркт миокарда	6 (5,8)
Q-инфаркт миокарда, всего	82 (78,8)
В том числе:	
передней стенки	35 (42,7%)
нижней стенки	43 (52,4)
циркулярный	4 (4,9)
Не Q-инфаркт миокарда, всего	22 (21,2)
В том числе:	
передней стенки	10 (45,5)
нижней стенки	9 (40,9)
неуточненная локализация	3 (13,6)

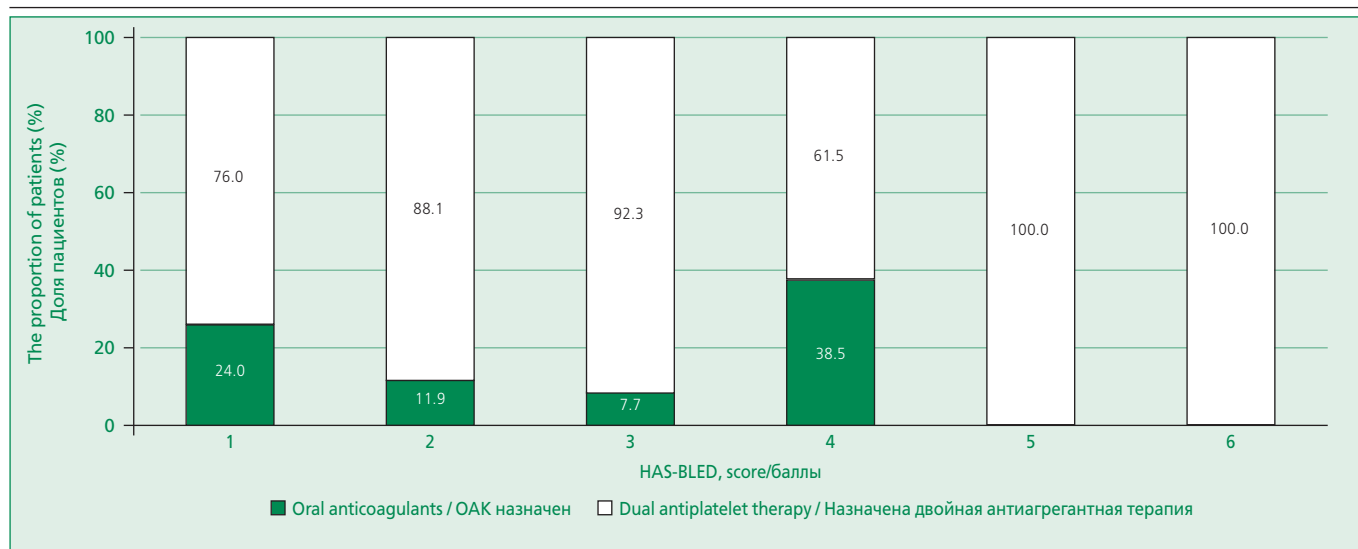


Figure 1. The frequency of prescribing oral anticoagulants and antiplatelet agents depending on the HAS-BLED score
Рисунок 1. Частота назначения ОАК и антиагрегантов в зависимости от числа баллов по шкале HAS-BLED

двух других – макрогематурия. В качестве единственного антиагреганта в 3 случаях выступал аспирин и в одном – клопидогрел.

В 80 (76,9%) случаях пациентам была назначена двойная антиагрегантная терапия, в 17 (16,3%) – терапия ОАК, при этом в 7 (6,7%) случаях – в составе тройной АТТ, в 9 (8,7%) – в составе двойной АТТ (ОАК+антиагрегант), и в 1 случае (1,0%) – в качестве монотерапии. Среди всех ОАК варфарин был назначен в 11 (64,7%) случаях, а ривароксабан – в 6 (35,3%).

У пациентов, которым в качестве АТТ была назначена двойная антиагрегантная терапия, количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ варьировало от 2 до 8, при этом медиана баллов по этой шкале составила 5,0 (4,0; 6,0) баллов, количество баллов по шкале HAS-BLED было от 1 до 6, медиана баллов по этой шкале составила 2,0 (2,0; 3,0) балла, при этом 56 (70%) пациентов имели значение баллов по этой шкале менее или равное двум. Из 80 пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, у 46 (57,5%) проводилось стентирование коронарных артерий. Среди 17 пациентов, получающих терапию ОАК, стентирование было проведено в 9 (69,2%) случаях, а состав получаемой пациентами АТТ был следующим: ОАК и два антиагреганта получали 5 (55,6%) пациентов, ОАК и один антиагрегант – 4 (44,4%).

Тикагрелор во время госпитализации получали 16 (22,5%) пациентов (он же был рекомендован к дальнейшему приему при их выписке из стационара).

У пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию, наиболее часто встречались такие факторы риска кровотечений, как возраст – в 40 (60,0%) случаях, нарушение функции печени – в 18 (22,5%), ОНМК в анамнезе – в 11 (13,4%) случаях, несколько реже –

кровотечение или анемия в анамнезе – в 7 (8,8%), нарушение функции почек – в 6 (7,5%) случаях.

У пациентов, получавших ОАК, количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ варьировало от 3 до 7, при этом медиана составила 5,0 балла (4,0; 6,0), количество баллов по шкале HAS-BLED варьировало от 1 до 4, медиана – 2,0 (1,75; 3,0) балла. Таким образом, значения баллов по шкалам риска кровотечений и ТЭО для пациентов, принимающих ОАК, и пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, были одинаковыми.

Частота назначения ОАК и антиагрегантов в зависимости от числа баллов по шкале HAS-BLED представлена на рис. 1, из которого видно, что случаев назначения ОАК при HAS-BLED, равном 5 и 6 баллам, не было; при меньших значениях шкалы HAS-BLED связи между назначением ОАК и числом баллов по ней выявлено не было.

В группе пациентов, получающих ОАК, наиболее часто встречающимися факторами риска кровотечений также являлись возраст – в 11 (64,7%) и ОНМК в анамнезе – в 5 (29,4%) случаях.

Среди пациентов, получающих ОАК в составе тройной АТТ, медианы баллов по шкалам $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и HAS-BLED составили 5,0 (4,0; 6,0) и 2,0 (1,75; 3,0) балла, соответственно. Для пациентов, получающих ОАК в составе двойной АТТ, медианы баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и HAS-BLED были 5,0 (4,0; 6,0) и 2,0 (2,0; 3,0), соответственно, то есть были равными. Дальнейшее сравнение этих групп пациентов не проводилось из-за их небольшой численности, обусловившей отсутствие статистически значимой разницы по параметрам сравнения.

Статистически значимой разницы между значениями баллов по шкалам $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и HAS-BLED

между группами пациентов, получающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, получено не было. Также не выявлено значимой разницы по возрасту, полу, частоте ОНМК, АГ, сахарного диабета, нарушений функции печени, почек, частоте кровотечений, злоупотребления алкоголем и лабильности МНО.

При этом частота назначения ОАК не зависела от выбранной стратегии ведения пациента (стентирование коронарных артерий или медикаментозная терапия): среди стентированных пациентов частота назначения ОАК составила 16,4%, а среди пациентов, для которых была выбрана консервативная стратегия – 16,3% ($p=1,0$).

Контроль МНО у пациентов, получающих варфарин, осуществлялся регулярно, но только каждый второй (6 из 11) был выписан из стационара с целевыми значениями МНО, у одного пациента МНО было выше целевых значений, а у четырех – ниже.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в реальной клинической практике назначение ОАК или отказ от него происходит без учета риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений по соответствующим шкалам, не зависит от выбранной стратегии ведения пациента, а причинами не назначения ОАК не является тяжелая коморбидная патология. При этом, несмотря на регулярный контроль МНО, у каждого второго пациента, получающего варфарин, достичь должных целевых значений не удается.

Обсуждение

В проведенном нами исследовании только каждый 6-й пациент с ФП после перенесенного ИМ получал ОАК в составе АТТ, что не согласуется с современными клиническими рекомендациями [10], но вполне отражает реальную практику назначения ОАК в Российской Федерации.

В настоящее время в доступной литературе опубликованных данных о проведенных исследованиях по изучению частоты назначения ОАК при сочетании острого коронарного синдрома, в том числе ИМ и ФП, нами найдено не было, поэтому сравнить полученные данные с данными других авторов не представляется возможным. Имеющиеся сведения о частоте назначения ОАК в целом среди госпитализированных больных с ФП сравнивать с полученными нами результатами не совсем корректно.

В группе пациентов с ФП без ИМ вопросы назначения ОАК решаются более просто, нежели у пациентов с сочетанием ФП и ИМ, но частота назначения ОАК является недостаточной, хотя и увеличивается на протяжении последних нескольких лет. Так, в ретроспективном анализе 308 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделения неотложной кардио-

логии двух многопрофильных стационаров г. Саратова с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2009 г. частота назначения ОАК составила 32,2% [18]. По данным ретроспективного исследования 677 историй болезни пациентов с ФП, лечившихся в Университетской клинической больнице №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова в 2011-2014 гг. ОАК были назначены в 63,4% случаев [19]. Схожие данные получены Ю.А. Хохловой с соавт. [20] при изучении фармакотерапии 96 больных с неклапанной ФП, госпитализированных в 2015-2016 гг. в кардиологическое отделение Клинической больницы №1 и в отделение неотложной кардиологии №1 Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Смоленска, где частота назначения ОАК составила 64,6%.

При этом, несмотря на тенденцию к росту числа назначений ОАК во многих кардиологических стационарах, на настоящий момент времени их количество все еще остается недостаточным, и очень различается по регионам Российской Федерации. Например, по данным фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования медицинских карт стационарных больных с ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение специализированного стационара г. Саратова с января по август 2016 г., частота назначения ОАК составила 42,8% [21], а по данным ретроспективного когортного исследования 50 пациентов с ФП, пролеченных в стационаре Многопрофильного медицинского центра Банка России в г. Москве с июня по сентябрь 2017 г., ОАК принимали 86% [22] пациентов.

Заключение

На наш взгляд, возможными причинами такой ситуации, сложившейся вокруг ОАК, являются излишняя осторожность врачей в отношении риска геморрагических осложнений, готовность прервать АТТ даже после чрескожного коронарного вмешательства при возникновении малых, не угрожающих жизни пациента кровотечений [23]. Существуют сложности с подбором дозы варфарина из-за большого числа его взаимодействий как с другими лекарственными препаратами, так и с пищей; все уменьшающиеся сроки госпитализации; высокая стоимость не только новых ОАК, но и в целом АТТ, особенно в первый год после ИМ. Возможные резервы улучшения тактики ведения пациентов с ФП и ИМ мы видим в повышении приверженности самих врачей к назначению ОАК, преемственности между сосудистыми центрами и отделениями реабилитации, амбулаторно-поликлинической службой. Не назначая нашим пациентам ОАК, мы должны помнить о том, что 2/3 инсультов, случающихся на фоне ФП, заканчиваются смертью или тяжелой инвалидизацией

пациента, снижая его качество жизни на 60%, а кровотечения, случающиеся на фоне приема ОАК, редко бывают фатальными, и снижают качество жизни только на 20% [24].

References / Литература

1. Yakushin S.S., Nikulina N.N., Seleznev S.V. Myocardial infarction. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.) [Якушин С.С., Никулина Н.Н., Селезнев С.В. Инфаркт миокарда. 2-е издание. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2018].
2. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;(30):1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehf579.
3. 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.
4. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
5. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;(15):625-51. doi:10.1093/europace/eut083.
6. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;(31):2501-55. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
7. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;(367):1903-12. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
8. Eniseeva E.S. Double and triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* 2016;141(2):18-22. (In Russ.) [Енисеева Е.С. Двойная и тройная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск).* 2016;141(2):18-22].
9. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018 Aug 25. doi:10.1093/eurheartj/ehy394. [Epub ahead of print]
10. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Novikova N.A., Shilova A.S. The specifics of prescribing triple antithrombotic therapy with rivaroxaban in patients with atrial fibrillation after coronary stenting. *Aterotromboz.* 2017;(1):114-21 (In Russ.) [Новикова Н.А., Шилова А.С. Особенности назначения тройной антитромботической терапии с применением ривароксана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий. *Атеротромбоз.* 2017;(1):114-21. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-114-121].
12. Lopes R.D., Rao M., Simon D.N., et al. Triple versus Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med.* 2016;129(6):592-9.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.12.026.
13. Shakhmatova O.O., Panchenko E.P. How to minimize the bleeding risk in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary interventions: lessons drawn from randomized trials and new clinical guidelines. *Aterotromboz.* 2018;(1):93-106. (In Russ.) [Шахматова О.О., Панченко Е.П. Как снизить риск кровотечения при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий: уроки рандомизированных исследований и новые клинические рекомендации. *Атеротромбоз.* 2018;(1):93-106]. doi:10.21518/2307-1109-2018-1-93-106.
14. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

About the Authors:

Kristina G. Pereverzeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; Infarction Department, Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary

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

Anastasia E. Pripadcheva – 6th Year Student, Medical Faculty, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Natalia P. Agaltsova – MD, Cardiologist, Infarction Department, Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary

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

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

15. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation. *Neotlozhnaya Kardiologiya.* 2017(3):28-37. (In Russ.) [Гильяров М.Ю., Константинова Е.В. Антитромботическая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. *Неотложная Кардиология.* 2017(3):28-37].
16. Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B., et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2016;38(19):1455-62. doi:10.1093/eurheartj/ehw454.
17. Pereverzeva K.G., Moseichuk K.A., Vorobyev A.N., et al. Dynamics of prescribing of oral anticoagulants to outpatients with atrial fibrillation during 2012-2016 according to the Registry of cardiovascular diseases *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2017;1(12):44-7. (In Russ.) [Переверзева К.Г., Мосейчук К.А., Воробьев А.Н., и др. Динамика назначения оральных антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий в течение 2012-2016 гг. по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). *Кардиология: Новости, Мнения, Обучение.* 2017;1(12):44-7].
18. Grajer I.V., Kuvshinova L.E., Dolotovskaya P.V., et al. Risk of thromboembolic complications and antithrombotic therapy in in-patients with permanent and recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(5):675-80. (In Russ.) [Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.А. и др. Риск тромбозомболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2012;8(5):675-80]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-5-675-680.
19. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(2):116-23. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(2):116-23. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.
20. Hohlova Yu.A., Aldohina E.O., Dudoladova Yu.I. Antithrombotic therapy of patients with atrial fibrillation in clinical practice *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2016;15(3):24-30. (In Russ.) [Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудолова Ю.И. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии.* 2016;15(3):24-30].
21. Sokolov A.V., Rykalina E. B. Pharmacoepidemiological analysis of antithrombotic therapy in patients with persistent atrial fibrillation in the hospital. *Bulletin of Medical Online Conferences. Science and Innovation.* 2017;7(6):1276-7. (In Russ.) [Соколов А. В., Рыкалина Е. Б. Фармакоэпидемиологический анализ антитромботической терапии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в стационаре. *Бюллетень Медицинских Интернет-Конференций. Наука и Инновации.* 2017;7(6):1276-7].
22. Chernov A.A., Kleymenova E.V., Sychev D.A., et al. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(4):501-8. (In Russ.) [Чернов А.А., Клейменова Е.В., Сычев Д.А., и др. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(4):501-8. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508].
23. Collet J.P., Aout M., Alantar A., et al. Real-life management of dual antiplatelet therapy interruption: the REGINA survey. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:697-710. doi:10.1016/j.acvd.2009.08.009.
24. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30:1114-30. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.

Сведения об авторах:

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; врач-кардиолог, инфарктное отделение, Областной клинический кардиологический диспансер (Рязань)

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Припадчева Анастасия Эдуардовна – студентка 6 курса, лечебный факультет, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Агальцова Наталья Петровна – врач-кардиолог, инфарктное отделение, Областной клинический кардиологический диспансер (Рязань)

Продолжительная успешная сердечно-легочная реанимация с использованием тромболизиса у пациента с острым коронарным синдромом

Гарри Вальтерович Клейн*, Сергей Евгеньевич Чуксеев,
Михаил Александрович Николаев, Артем Анатольевич Тимофеев

Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина
Россия, 183047, Мурманск, ул. Академика Павлова, 6

Представлен случай успешной сердечно-легочной реанимации длительностью 120 мин с благоприятным неврологическим исходом у пациента с острым коронарным синдромом. На конкретном примере описан протокол проведения реанимационных мероприятий с применением отечественного тромболитика (рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа) с последующим стентированием инфаркт-зависимой артерии у больного с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сердечно-легочная реанимация, тромболизис, рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа.

Для цитирования: Клейн Г.В., Чуксеев С.Е., Николаев М.А., Тимофеев А.А. Продолжительная успешная сердечно-легочная реанимация с использованием тромболизиса у пациента с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6): 864-869. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-864-869

Prolonged Successful Cardiopulmonary Resuscitation with Thrombolysis in a Patient with Acute Coronary Syndrome

Garry V. Klein*, Sergey E. Chukseev, Mikhail A. Nikolaev, Artem A. Timofeev
Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandin. Akademika Pavlova ul. 6, Murmansk, 183047 Russia

A case of successful cardiopulmonary resuscitation lasting 120 min with a good neurological outcome in a patient with acute coronary syndrome is presented. The protocol of resuscitation with the use of thrombolysis (recombinant non-immunogenic staphylokinase) followed by stenting of the infarct-dependent artery in a patient with acute coronary syndrome is described on the example of this case.

Keywords: acute coronary syndrome, cardiopulmonary resuscitation, thrombolysis, recombinant non-immunogenic staphylokinase.

For citation: Klein G.V., Chukseev S.E., Nikolaev M.A., Timofeev A.A. Prolonged Successful Cardiopulmonary Resuscitation with Thrombolysis in a Patient with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):864-869. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-864-869

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gklein47@mail.ru

Введение

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) является одной из наиболее актуальных для здравоохранения. В Европе и США от внезапной остановки кровообращения во внебольничных условиях умирают более 700 тыс человек в год, то есть примерно 2000 человек в день. В России она ежегодно становится причиной смерти примерно 250 тыс человек [1-4]. Уровень выживаемости при развитии ВСС существенно не изменялся в течение последних 30 лет с момента внедрения методик сердечно-легочной реанимации (СЛР) и составлял 6,7-8,4% [5]. При этом приблизительно у одной трети пациентов, переживших остановку кровообращения, сохраняется стойкий неврологический дефицит [6].

Тромболизис является общепризнанной терапией при целом ряде заболеваний и состояний, в том числе,

при ВСС вследствие тромбоэмболии легочной артерии и остром коронарном синдроме. Однако данные о его применении при сердечно-легочной реанимации противоречивы, и многие считают тромболизис противопоказанием из-за высокого риска тяжелых кровотечений [7, 8].

Целью данной публикации является демонстрация успешной сердечно-легочной реанимации длительностью 120 мин с использованием отечественного тромболитика с последующим стентированием инфаркт-зависимой артерии у больного острым коронарным синдромом.

Клинический случай

Пациент Г., мужчина 40 лет, был доставлен 18 мая 2018 г. в приемное отделение Мурманской областной клинической больницы им. П.А. Баяндина с диагнозом: «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» от 18.05.2018 г. Из анамнеза известно, что в 19.20 этого дня появились боли жгучего характера

Received / Поступила: 16.11.2018
Accepted / Принята в печать: 21.11.2018

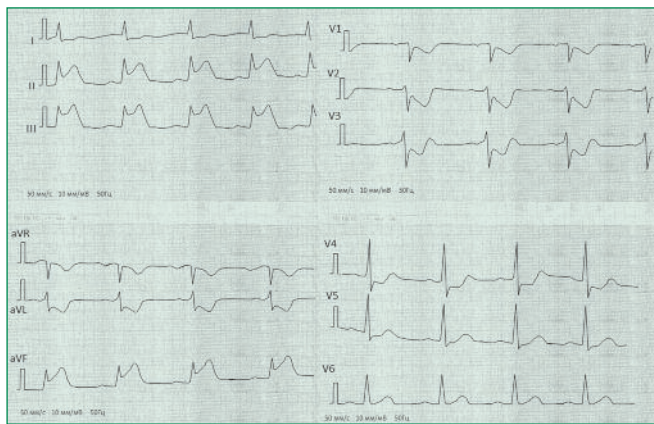


Figure 1. ECG at the prehospital stage
(description in the text)

Рисунок 1. ЭКГ на догоспитальном этапе
(описание в тексте)

за грудиной, которые возникли после быстрого подъема по лестнице. Они сопровождались резкой слабостью, ощущением нехватки воздуха. Со слов пациента, боли за грудиной беспокоили в течение 2 нед, проходили самостоятельно, за медицинской помощью не обращался. В 19.28 была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая при первом врачебном контакте в 19.45 на ЭКГ выявила повышение сегмента ST до 7 мм в отведениях II, III, aVF, дискордантные изменения в отведениях I и AVL, V1-V4. (рис. 1).

С целью купирования болевого синдрома пациенту введен фентанил, внутривенно болюсно 5000 ЕД гепарина, дано 250 мг аспирина и 300 мг клопидогрела. В 20.32 (через 72 мин от начала болевого приступа) бригада скорой медицинской помощи доставила больного в приемное отделение со стабильной гемодинамикой. В приемном покое пациента ожидала дежурная бригада, состоящая из анестезиолога-реаниматолога и кардиолога. При транспортировке в лабораторию ангиографии в 20.35 наступила остановка сердечной деятельности. В процессе транспортировки была начата СЛР, которая продолжалась непрерывно в течение 120 мин. СЛР включала постоянный непрямой массаж сердца, интубацию трахеи, искусственную вентиляцию легких мешком Амбу, а затем аппаратом «Fabius» («Dräger», Германия), 24 дефибрилляции и введение лекарственных препаратов: эпинефрин по 1,0 мг 4 раза с интервалом 10-15 мин, амиодарон по 150 мг 3 раза, преднизолон по 120 мг 2 раза, фуросемид 200 мг и бикарбонат натрия 3% – 200,0 мл через 20 мин. Непрямой массаж сердца выполняли по 3 мин попеременно 3 врача. Попытки пунктировать лучевую и бедренную артерии для коронарографии не удавались. Артериальное давление (АД) при прерывании непрямого массажа сердца не определялось, на мониторе констатировали фибрилляцию желудочков. В 21.10 (через 35 мин от на-

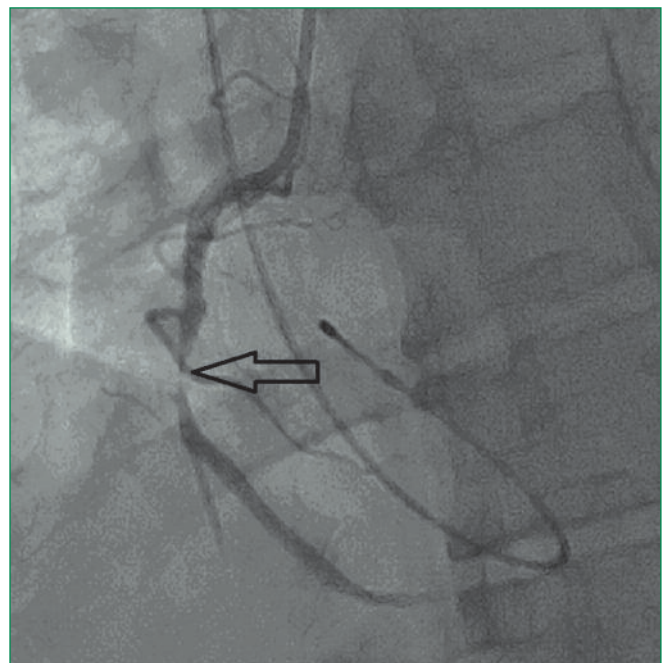


Figure 2. Coronary angiogram (60 min from the start of cardiopulmonary resuscitation and 35 after thrombolytic injection).

Infarction-dependent right coronary artery is indicated by an arrow (critical stenosis with signs of thrombosis, its incomplete and slow filling of the artery; TIMI 1-2). Other coronary arteries had no pathological changes

Рисунок 2. Коронарная ангиограмма (через 60 мин от начала СЛР и 35 мин после введения тромболитика).

Инфаркт-зависимая правая коронарная артерия указана стрелкой. Отмечается ее критический стеноз с признаками тромбоза, ее неполное и медленное заполнение артерии, соответствующее критериям кровотока TIMI 1-2. Другие коронарные артерии – без патологии

чала СЛР) болюсно введено 15 мг тромболитика – рекомбинантной неиммунотоксичной стафилокиназы (Фортелизин®; «СупраГен», Россия). В 21.20 (через 10 мин после введения тромболитика) появились редкие желудочковые сокращения, что позволило периодически навязывать временную электрокардиостимуляцию (ЭКС) электродом в правожелудочковой позиции, установленный ранее через интрадюрсер в правой подключичной вене. Фибрилляция желудочков периодически повторялась, в связи с чем непрямой массаж сердца не прекращали и проводили инфузию эпинефрина в дозе 0,16-0,18 мкг/кг/мин. Это позволило достаточно устойчиво поддерживать систолическое АД не менее 60 мм рт. ст., что дало возможность в короткие промежутки между непрямым массажем сердца все же пунктировать бедренную артерию и выполнить коронарографию (рис. 2).

Через 1 час 50 мин от начала СЛР выполнено стентирование правой коронарной артерии в средней трети в месте субокклюзии стентом без покрытия BMS 4*24 мм (рис. 3).



Figure 3. Coronary angiogram (2 hours after the start of cardiopulmonary resuscitation).

The infarct-associated right coronary artery is indicated by an arrow (a stent in the right coronary artery). Blood flow restored to TIMI 3 level

Рисунок 3. Коронароангиограмма (через 2 ч после начала СЛР).

Инфаркт-связанная правая коронарная артерия указана стрелкой. Стент в правой коронарной артерии. Кровоток восстановлен до уровня TIMI 3

Спустя 10 мин от момента установки стента гемодинамика стабилизировалась, фибрилляция желудочков больше не повторялась, непрямой массаж сердца прекращен в 22.35. Общее время от поступления в приемное отделение до восстановления коронарного кровообращения в инфаркт-зависимой артерии составило 114 мин. Подробный хронометраж индексного события представлен в табл. 1.

Пациент транспортирован в отделение анестезиологии и реанимации, где продолжена интенсивная терапия и наблюдение. Во время СЛР проводилась противоишемическая защита головного мозга: терапевтическая гипотермия, комбинированная седация фентанилом и тиопенталом натрия, кортикостероидные гормоны. Пациент с первых суток переведен на двойную антитромбоцитарную терапию тикагрелолом в нагрузочной дозе 180 мг, затем по 90 мг 2 р/д, и аспирином в дозе 100 мг один р/сут. В первые сутки отмечались признаки полиорганной дисфункции. В анализах: креатинфосфокиназа 28740 ед/л, МВ-креатинфосфокиназа 582 ед/л, тропонин I – 365 нг/мл, аланинтрансаминаза 478 ед/л, аспарагинтрансаминаза – 431 ед/л, креатинин 236 ммоль/л, ацидоз (pH – 7,18, BE – 12 ммоль/л), лактат 15 ммоль/л, глюкоза 26 ммоль/л. В течение последующих 24 ч после СЛР пациент в сознании. Экстубирован через 36 ч, одновременно прекращена инфузия эпинефрина, поддержку в дозе 0,03-0,05 мкг/кг/мин норэпинефрином продолжали в течение 72 ч. Временная ЭКС в режиме «demand» 2 суток. В течение этого времени

Table 1. Timing of cardiopulmonary resuscitation of the patient G. (May 18, 2018; Moscow time)

Таблица 1. Хронометраж сердечно-легочной реанимации больного Г. 18 мая 2018 г. (время московское)

Событие	Время	Длительность (мин)
Начало болевого приступа	19:20	
Вызов бригады СМП	19:28	
Первый врачебный контакт	19:45	25
Транспортировка в региональный сосудистый центр	20:15	17
Поступление в приемное отделение	20:32	
Время «боль-приемное отделение»		72
ФЖ – начало СЛР – транспортировка в РЭХ	20:35	
Начало ТЛТ (фортелизин внутривенно 15 мг)	21:10	
Время «СЛР-тромболитик»		35
Начало ЧКВ	22:18	
Завершение ЧКВ (постановка стента)	22:29	
Продолжительность ЧКВ		11
Прекращение СЛР	22:35	
Поступление в Отделение анестезиологии и реанимации	22:55	
Общее время СЛР		120
Время «вызов СМП – перевод в ОАР»		180
Время «приемное отделение – постановка стента»		114
Время «первый медицинский контакт – постановка стента»		164
СМП – скорая медицинская помощь, СЛР – сердечно-легочная реанимация, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, РЭХ – отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ОАР – отделение анестезиологии и реанимации		

сохранялся стабильный синусовый ритм, и внутрисердечный электрод был удален. Быстрая нормализация кардиореспираторной функции позволила не только отключить инотропную и вазопрессорную поддержку, но и отказаться от установки внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

В отделении анестезиологии и реанимации пациент находился 5 суток. Эхокардиография (ЭХОКГ) в первые сутки после индексного события: фракция изгнания левого желудочка сердца 0,27 (по Simpson), гипокинезия перегородочных, нижних, задних и базально-боковых сегментов левого желудочка. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга на 5 сутки: очаговых изменений и объемных образований не выявлено; умеренно выраженная наружная заместительная гидроцефалия. Оценка неврологом на 5 сутки после индексного события: легкие когнитивные нарушения, состояние тревоги, забыв-

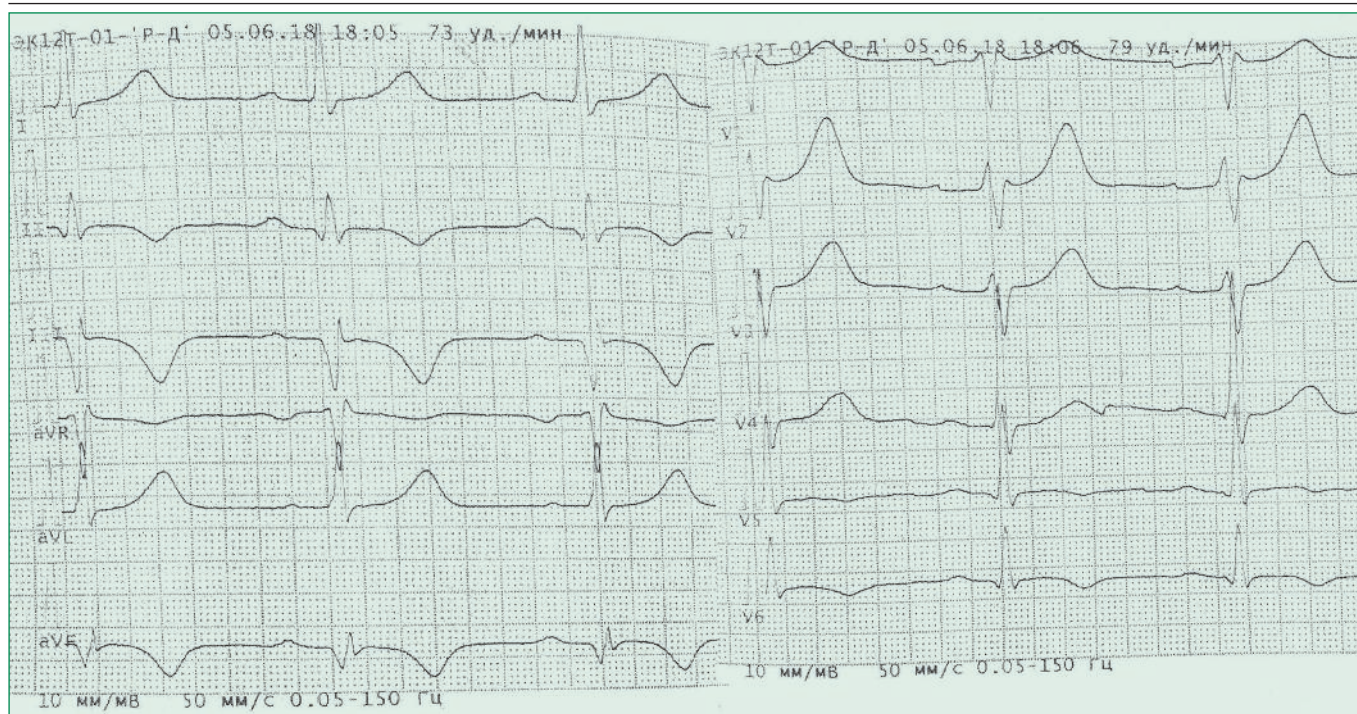


Figure 4. Patient's ECG at discharge

Рисунок 4. ЭКГ при выписке

чивость. Уровень сознания по шкале комы Глазго – 15 баллов. Контактен, ориентирован полностью.

Выписан из больницы в удовлетворительном состоянии на 14 сутки без неврологических нарушений. Оценка по баллам: MMSE – 28; шкала повседневной жизнедеятельности Бартела – 100; индекс мобильности Ревермид – 15; модифицированная шкала Рэнкин – 0. Заключение: патологических изменений со стороны центральной нервной системы не выявлено. Повторный осмотр невролога, психотерапевта: регресс когнитивных нарушений (MMSE-30 баллов). Данные ЭКГ при выписке представлены на рис. 4.

Больной обследован в отдаленном периоде 07.12.2018 (через 6 мес после индексного события).

Эхокардиография с цветным доплеровским картированием. Полости сердца не увеличены. Фиброзные изменения, умеренная гипокинезия миокарда нижней стенки и нижнего сегмента задней стенки левого желудочка. Систолическая функция миокарда ЛЖ умеренно снижена, фракция изгнания (по Simpson) 0,44-0,45. Признаки нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка по 1 типу. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Незначительные митральная, трикуспидальная, пульмональная регургитации.

Консультация невролога. В сознании. Контактен, ориентирован полностью. Легкие когнитивные нарушения. Движения яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Оживлены симптомы орального автоматизма. Сухожильные рефлексы D=S, живые. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Мышечный

тонус не изменен. Патологические рефлексы отрицательны. Чувствительность сохранена. Менингеальных знаков нет. Заключение: постгипоксическая энцефалопатия (на фоне успешной СЛР), легкие когнитивные нарушения в виде легкого амнестического синдрома.

Обсуждение

Максимальная продолжительность успешной СЛР неизвестна. D.M. Nusbaum с коллегами в своей публикации пишут, что известны только 4 описания случаев успешной СЛР длительностью более одного часа без повреждения функций центральной нервной системы [9]. В этой же статье авторы описали свой случай успешной СЛР 40-летнего мужчины с ишемической кардиомиопатией, которая длилась примерно 3,5 ч с использованием ВАБК, ЭКМО, искусственного сердца и ортотопической трансплантации донорского сердца на 160 день после СЛР с последующей выпиской из стационара на 179 день.

В последнее время отмечается тенденция к существенному улучшению результатов СЛР: восстановление сердечной деятельности увеличилось до 50%, а с хорошим неврологическим исходом в течение 4 лет – до 37%. Тем не менее, в целом выживаемость и благоприятный неврологический статус остаются низкими как при внебольничной, так и при внутрибольничной остановке сердечной деятельности [10, 11]. Безусловно, критически важным является время начала реанимационной помощи после остановки сердечной деятельности и профессионализм бригады, оказывающей СЛР. Ретроспективный анализ внеболь-

нических остановок сердечной деятельности показал снижение вероятности выживания до выписки из стационара с удовлетворительным неврологическим статусом с каждой минутой сердечно-легочной реанимации. Вероятность хорошего функционального результата после 15 мин СЛР снизилась до 2% по сравнению с 75% для реанимационных пациентов в течение 10-15 мин [12]. В исследовании, проведенном C.L. Shih с коллегами, показатель восстановления сердечной деятельности составлял более 90% у пациентов, реанимированных в течение первых 10 мин после ее остановки по сравнению с 50%, когда продолжительность СЛР составляла более 30 мин [13].

В обзоре Н. Youness с коллегами провели анализ результатов 491 из 3826 публикаций в PubMed в период с 1947 по 2013 гг. с продолжительностью СЛР более 20 мин [14]. Продолжительность СЛР у 82 пациентов колебалась от 20 до 330 мин ($97,5 \pm 74,8$). В 18% случаев к продолжительности СЛР добавлено время ЭКМО при отсутствии сердечной деятельности. Результаты годовой выживаемости составили в целом 83%, при этом все больные имели полное неврологическое восстановление. В статье также отмечено, что у пациентов, где была использована ЭКМО, выживаемость и благоприятный неврологический результат составил 93%. Тромболитическая терапия использовалась у 13 пациентов. Столь впечатляющие результаты объяснимы особенностями выборки – включению в исследование, в основном, успешных случаев.

Тромболитическая терапия во время СЛР имеет два основных фактора. Во-первых, она может быть эффективной при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и массивной тромбоэмболии легочной артерии, которые являются основными причинами ВСС. Во-вторых, она может улучшить реперфузию на уровне микроциркуляции после восстановления кровообращения. Остановка сердца и СЛР связаны с заметной активацией коагуляции без адекватного фибринолиза. Формирование микротромбов ухудшает микроциркуляцию, способствует развитию дисфункции мозга и синдрома полиорганной недостаточности. Тромболитическая терапия может способствовать улучшению микроциркуляции [15].

СЛР ранее рассматривалась как относительное противопоказание для тромболиза из-за потенциального риска осложнений – кровотечений в результате компрессий грудной клетки. Она увеличивает риск крупных кровотечений до 9-22%, включая риск внутричерепного кровоизлияния до 1-5%, при этом выживаемость существенно не повышая. B.W. Böttiger с коллегами в двойном слепом многоцентровом исследовании у взрослых пациентов с внебольничной остановкой сердца провели анализ результатов СЛР с применением тенектеплазы или плацебо 1050 (по 525

больных в каждой группе) [16-18]. Тромболитическую терапию проводили в том случае, если после трех первоначальных попыток дефибрилляции не удавалось добиться возврата спонтанной циркуляции в течение 10 мин. В выводах исследования «TROICA» отмечено, что использование тенектеплазы без дополнительной антитромботической терапии во время расширенной СЛР при внебольничной остановке сердца не обнаружено улучшения результата по сравнению с плацебо, при этом в группе тенектеплазы было больше внутричерепных кровоизлияний. W.P. Vozeman с соавт. при исследовании с той же тенектеплазой получил лучшие результаты по восстановлению сердечной деятельности [19].

В нашем случае был использован Фортелизин® в полной дозе однократным болюсным введением как препарат, разрешенный к использованию при ОИМ, в том числе, при кардиогенном шоке (Государственный реестр лекарственных средств, рег. № ЛП-001941 от 18.12.2012). Мы исходили из того, что в исследовании ФРИДОМ 1 не было отмечено внутричерепных кровоизлияний при введении рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, наблюдалось только одно большое желудочно-кишечное кровотечение. Малых кровотечений было почти в 3 раза меньше в группе рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с группой тенектеплазы [20, 21]. При дальнейшем анализе более 4000 наблюдений выявлено, что геморрагических инсультов при применении рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы во время госпитализации всего 0,3%, кровотечений, потребовавших переливания крови – до 0,7% [22]. Препарат фибринселективный, вводится болюсно в течение 15 с, независимо от веса пациента, что при СЛР, безусловно, удобно. Предшествующие введению тромболитика попытки пункций бедренных и лучевых артерий, как и пункция подключичной вены, а также последующая пункция бедренной артерии не привели к появлению гематом, что мы чаще наблюдали при введении алтеплазы и стрептокиназы. Таким образом, и в нашем случае препарат не привел к геморрагическим осложнениям. Восстановление сердечной деятельности наряду с СЛР мы связываем и с восстановлением кровотока в инфаркт-зависимой артерии, что оправдывает введение Фортелизина®.

В новых рекомендациях Европейского совета по реанимации (ERC, 2015) внесен ряд изменений в алгоритм сердечно-легочной и церебральной реанимации. В них указано, что СЛР необходимо проводить так долго, как долго сохраняется на ЭКГ фибрилляция желудочков, поскольку при этом сохраняется минимальный метаболизм в миокарде, что обеспечивает потенциальную возможность восстановления самостоятельного кровообращения [23].

Заключение

Рутинное прекращение реанимации, основанной исключительно на ее продолжительности, неприемлемо, и должно решаться бригадой врачей в индивидуальном порядке.

Представленный случай показал, что однократное болюсное введение отечественного тромболитика Фортелизин® в дозе 15 мг во время СЛР с последующим чрескожным коронарным вмешательством со стентированием в сочетании с антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапией, несмотря на продолжительность последней, позволило добиться успешной реперфузии миокарда у пациента с ОИМ с подъемом сегмента ST, осложненным рефрактерной остановкой кровообращения, с последующим хорошим функциональным и неврологическим результатом.

References / Литература

1. Sanna T., La Torre G., de Waure C. et al. Cardiopulmonary resuscitation alone vs. Cardiopulmonary resuscitation plus automated external defibrillator use by non-healthcare professionals: A meta-analysis on 1583 cases of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;76(2):226-32. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.08.001.
2. Wong C.X., Brown A., Lau D.H. et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):6-14. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.026.
3. Bockeria O.L., Biniashvili M.B. Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly Aritmologii*. 2013;2:69-79. (In Russ.) [Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы Аритмологии*. 2013;10(2):69-79].
4. Moroz V.V., Bobrinskaya I.G., Vasilyev V.Yu. et al. Cardiopulmonary resuscitation. Study guide. Moscow: NIOR, MGMSU; 2017. (In Russ.) [Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю. и др. Сердечно-легочная реанимация. Учебное пособие. М.: НИОР, МГМСУ; 2017].
5. Sasson C., Rogers M.A., Dahl J., Kellermann A.L. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63-81. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.889576.
6. Ward K.R., Kurz M.C., Neumar R.W. Adult resuscitation. In: Marx J.A., ed. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014: 88-97.
7. Böttiger B.W., Arntz H.R., Chamberlain D.A. et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2651-662. doi:10.1056/NEJMoa070570.
8. Wetsch W.A., Spöhr F., Teschendorf P. et al. Thrombolysis during cardio-pulmonary resuscitation. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135(40):1983-8. doi:10.1055/s-0030-1263347.
9. Nusbaum D.M., Bassett S.T., Gregoric I.D., Kar B. A Case of Survival after Cardiac Arrest and 3^{1/2} Hours of Resuscitation. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(2):222-6. doi:10.14503/THIJ-13-3192.
10. Jollis J.G., Granger C.B. Improving Care of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Next Steps. *Circulation*. 2016;134:2040-2. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025818.
11. Reynolds J.C., Grunau B.E., Rittenberger J.C., et al. Association Between Duration of Resuscitation and Favorable Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Implications for Prolonging or Terminating Resuscitation. *Circulation*. 2016;134:2084-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023309.
12. Hamel E., Pacouret G., Vincentelli D. et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest*. 2001;120(1):120-5. doi:10.1378/chest.120.1.120.
13. Shih C.L., Lu T.C., Jerng J.S. et al. A web-based Utstein style registry system of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in Taiwan. *Resuscitation*. 2007;72(3):394-40. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.07.020.

About the Authors:

Garry V. Klein – Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation №2, Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandina

Sergey E. Chukseev – anesthesiologist-resuscitator, Department of Anesthesiology and Resuscitation №2, Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandina

Mikhail A. Nikolaev – doctor, Department of X-ray surgical diagnostic and treatment methods, Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandina

Artem A. Timofeev – Head of the Department of Neurology for patients with acute disorders of cerebral circulation, Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandina

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Супраген, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов. Г.В. Клейн получал спонсорские гонорары за исследования от Берингер Ингельхайм, Супраген и лекторские вознаграждения от Берингер Ингельхайм, Супраген. С.Е. Чуксеев, М.А. Николаев, А.А. Тимофеев заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The publication of the article was supported by Supragen, which in no way affected the authors' own opinion. G.V. Klein received sponsorship fees for research from Beringer Ingelheim, SupraGen and lecturer fees from Beringer Ingelheim, SupraGen. S.E. Chukseev, M.A. Nikolaev, A.A. Timofeev have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

14. Youness H., Al Halabi T., Hussein H. et al. Review and Outcome of Prolonged Cardiopulmonary Resuscitation. *Crit Care Res Pract*. 2016;2016:7384649. doi:10.1155/2016/7384649.
15. Wada T. Coagulofibrinolytic Changes in Patients with Post-cardiac Arrest Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:156. doi:10.3389/fmed.2017.00156.
16. Klinge U., Klosterhalfen B., Töns C., Schumpelick V. A bleeding complication as a consequence of bolus lysis after resuscitation. *Dtsch Med Wochenschr*. 1991;116(34):1293.
17. Kurkciyan I., Meron G., Sterz F. et al. Major bleeding complications after cardiopulmonary resuscitation: impact of thrombolytic treatment. *J Intern Med*. 2003;253(2):128-35. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01079.x.
18. Böttiger B.W., Arntz H.R., Chamberlain D.A. et al. TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2651-62. doi:10.1056/NEJMoa070570.
19. Bozeman W.P., Kleiner D.M., Ferguson K.L. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short-term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. *Resuscitation*. 2006;69(3):399-406. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.09.027.
20. Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., et al. Fortelisin® versus Metalyze® for ST segment elevation myocardial infarction: results of a multicenter randomized study FRIDOM1. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2017;3:52-9. (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ 1. *Кардиологический Вестник*. 2017;3:52-9].
21. Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A. et al. Study of the new domestic thrombolytic drug Fortelisin® in patients with acute myocardial infarction. *Sibirskii Meditsinskii Jurnal*. 2012;12(1):27-32. (In Russ.) [Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2012;12(1):27-32].
22. Vyshilov E.V., Alekseeva Y.A.V., Gerasimets E.A., Markov V.A. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelisin. *Kardiologiya*. 2017;2:57-61. (In Russ.) [Вышилов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина. *Кардиология*. 2017;2:57-61].
23. Perkins G.D., Handley A.J., Koster R.W. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81-99. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.015.

Сведения об авторах:

Гарри Вальтерович Клейн – зав. отделением анестезиологии и реанимации №2, Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина

Сергей Евгеньевич Чуксеев – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации №2, Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина

Михаил Александрович Николаев – врач, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина

Артем Анатольевич Тимофеев – зав. отделением неврологии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина

Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики

Диана Сергеевна Новикова*, Елена Васильевна Удачкина,
Ирина Геннадьевна Кириллова, Татьяна Валентиновна Попкова

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется двукратным увеличением заболеваемости и смертности, ассоциированных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При этом распространенность ХСН среди больных РА существенно недооценена. Целью обзора явился анализ результатов основных работ, посвященных особенностям клинической картины ХСН у больных РА, роли визуализирующих методик и биомаркеров в диагностике ХСН, доклинической дисфункции миокарда. При РА преобладает ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Применение клинических диагностических критериев может привести к гипер- или гиподиагностике ХСН у больных РА. Систолическая дисфункция, оцененная по ФВ ЛЖ, при РА выявляется редко и не отражает реальную частоту миокардиальной дисфункции. С помощью эхокардиографии (ЭХО-КГ) с тканевой доплерографией (ТДГ) и визуализацией деформации миокарда, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца при РА выявлена высокая частота ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ремоделирования и гипертрофии ЛЖ, доклинической систолической и диастолической дисфункции. Несмотря на возможное снижение чувствительности и специфичности у больных РА, определение натрийуретических пептидов целесообразно для верификации диагноза ХСН и оценки прогноза в данной когорте. В обзоре обсуждаются преимущества МРТ сердца, в том числе, количественных режимов T1 и T2 в диагностике миокардита, фиброза миокарда и нарушений перфузии миокарда у больных РА. Для верификации диагноза ХСН и выявления доклинической миокардиальной дисфункции у больных РА определение концентрации натрийуретических пептидов должно стать частью рутинного обследования, начиная с дебюта заболевания, наряду со сбором кардиологического анамнеза, физикальным осмотром, ЭХО-КГ с ТДГ и визуализацией деформации миокарда. Оценка количественных характеристик ткани по данным МРТ сердца может улучшить диагностику поражения миокарда.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хроническая сердечная недостаточность; диагностика; тканевая доплерография; магнитно-магнитно-резонансная томография сердца; натрийуретические пептиды.

Для цитирования: Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):870-878. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878

Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part II): Difficulties of Diagnosis

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

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a twofold increase in morbidity and mortality due to chronic heart failure (CHF). At the same time, the prevalence of CHF among RA patients is significantly underestimated. The aim of the review was to analyze the results of the main studies on the features of the clinical presentation of heart failure (HF) in RA patients, the role of visualization techniques and biomarkers in the diagnosis of HF and preclinical dysfunction of the myocardium. HF in patients with RA is characterized by a predominance of HF with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). The use of clinical diagnostic criteria in RA patients can lead to both over- or underdiagnosis of CHF. Systolic dysfunction estimated by LVEF is rare in RA and does not reflect the real frequency of myocardial dysfunction. Echocardiography (ECHO-CG) with tissue Doppler echocardiography (TDE) and visualization of myocardial deformation, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart in RA patients revealed a high frequency of HF with preserved ejection fraction, left ventricular remodeling and hypertrophy, pre-clinical systolic and diastolic dysfunction. Determination of natriuretic peptides is useful for verifying the diagnosis of HF and estimating the prognosis in this cohort, despite the possible decrease in the sensitivity and specificity of these indicators in RA patients. The review discusses the advantages of MRI of the heart, including quantitative T1 and T2 regimens, in the diagnosis of myocarditis, myocardial fibrosis, and myocardial perfusion disorders in RA patients. In order to verify the diagnosis of heart failure and detect pre-clinical myocardial dysfunction in RA patients, the determination of natriuretic peptides concentration should become part of the routine examination, beginning with the debut of the disease, along with the collection of a cardiological history, physical examination, ECHO-CT with TDE, and visualization of myocardial deformation. Evaluation of the quantitative characteristics of tissue according to MRI of the heart could improve the diagnosis of myocardial damage.

Keywords: rheumatoid arthritis; chronic heart failure; diagnostics; tissue Doppler echocardiography; magnetic resonance imaging of the heart; natriuretic peptides.

For citation: Novikova D.S., Udachkina H.V., Kirillova I.G., Popkova T.V. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part II): Difficulties of Diagnosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):870-878. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): diananovikova75@yandex.ru

Received / Поступила: 28.08.2018

Accepted / Принята в печать: 30.08.2018

Введение

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется увеличением в 2 раза заболеваемости и смертности, связанной с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Распространенность ХСН по данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований у больных РА достигает 11,6%. Ограничением этих работ является методика постановки диагноза ХСН. В большинстве из них учитывалась клинически манифестированная ХСН, в том числе, требующая госпитализации. Фрамингемские критерии обладают низкой чувствительностью в отношении ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (СН-сФВ), которая преобладает при РА.

Согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов [2,3] для пациентов без острой симптоматики вероятность СН оценивается на основе анамнеза, предъявляемых жалоб, физикального осмотра, электрокардиограммы (ЭКГ) покоя. При сборе анамнеза следует помнить о высокой распространенности факторов риска ХСН у больных РА: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ожирения, нарушений углеводного обмена и заболеваний легких. Наличие РА, начиная с дебюта болезни, также является фактором риска миокардиальной дисфункции [1].

Основные симптомы СН неспецифичны и включают одышку, общую слабость, повышенную утомляемость, сердцебиение, ортопноэ, отеки лодыжек. Применение только клинических диагностических критериев может привести к гипер- и гиподиагностике ХСН. Больные РА относительно молоды, преимущественно женского пола, что определяет большинство из них в группу низкого сердечно-сосудистого риска согласно традиционным факторам. Это снижает настороженность врачей в отношении возможной миокардиальной дисфункции, даже при наличии характерных симптомов. Отеки нижних конечностей сердечного генеза могут расцениваться как отеки воспаленных суставов, застой в малом круге кровообращения в следствие поражения легких на фоне РА. Напротив, признаки интерстициального поражения легких (кашель, одышка и хрипы в легких) могут неверно интерпретироваться как симптомы ХСН. Пациенты с РА реже предъявляют жалобы на одышку при физической нагрузке из-за малоподвижного образа жизни. Выполнение теста 6-минутной ходьбы и нагрузочных тестов затруднено из-за ограничения подвижности суставов и мышечного дискомфорта, особенно, у пациентов с высокой активностью болезни. J.M. Davis и соавт. [4] изучили частоту клинических симптомов ХСН у больных РА (n=103) и без такового (n=852) с достоверным диагнозом ХСН согласно Фрамингемским критериям. При РА реже встречалась пароксизмальная ночная одышка [отно-

сительный риск (ОР) 0,62], гепатоягулярный рефлюкс (ОР 0,50), одышка при нагрузке (ОР 0,64), ортопноэ (ОР 0,53), повышенное систолическое (ОР 0,58) и диастолическое артериальное давление (ОР 0,34), чаще – хрипы в легких (ОР 2,24). G.S. Bhatia и соавт. [5] показали, что 47% пациентов с РА имеют ограничение подвижности из-за функциональной недостаточности суставов, и лишь 16% – в связи с одышкой. С другой стороны, по данным стандартизованных опросников, не менее 40% больных РА указывают на одышку при нагрузке или отеки, при этом частота симптомов коррелирует с активностью заболевания [6,7]. В работе T. Schau и соавт. ХСН-связанные симптомы встречались у больных РА чаще, чем в контрольной группе (62% и 31%; $p<0,001$), в том числе, одышка при нагрузке (43% и 19%; $p<0,001$) [6]. У 60% больных РА с одышкой после проведения эхокардиографии (ЭХО-КГ), спирометрии, определения уровня натрийуретического пептида (В-типа) – N-концевого пропептида (NT-proBNP) диагноз ХСН был исключен. При дальнейшем поиске выявлены другие причины одышки – хронические заболевания легких (31%), острые инфекции дыхательных путей (15%), легочная гипертензия (15%), ожирение (23%) и усталость на фоне высокой активности РА (8%). Низкая положительная предсказательная ценность (ППЦ) одышки (42%), отеков (39%), III тона (50%), никтурии (48%), хрипов в легких (38%) отражает невозможность постановки диагноза только по клинической симптоматике [6].

Наличие патологических изменений на ЭКГ покоя повышает вероятность диагноза ХСН, но имеет низкую специфичность [2]. У больных РА отклонения на ЭКГ (патологический зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляция предсердий) являются предикторами систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ; ОР 8,7), но их ППЦ не превышает 19% [5]. При этом, как и в общей популяции, диагноз систолической дисфункции (ФВ ЛЖ < 40%) при РА маловероятен в отсутствие отклонений на ЭКГ [5]. Работ, посвященных оценке ЭКГ в диагностике СН-сФВ при РА, не проводилось.

Если хотя бы по одному пункту из трех (анамнез, физикальный осмотр, ЭКГ) наблюдается отклонение, необходимо оценить уровень натрийуретических пептидов (НП) с целью выявления показаний для проведения ЭхоКГ [2]. Частота дисфункции миокарда при РА по данным ЭХО-КГ с тканевой доплерографией (ТДГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца достигает 56%, повышение уровней натрийуретических пептидов наблюдается в 50% случаев. С учетом вышесказанного можно предположить недооценку распространенности ХСН в предыдущих исследованиях и клинической практике.

**Эхокардиографические особенности
диагностики хронической сердечной
недостаточности у больных
ревматоидным артритом**

ЭхоКГ является доступным методом диагностики ХСН, дающим возможность выявить органическую патологию сердца, оценить систолическую и диастолическую функцию желудочков. Показатели ТДГ и техники визуализации деформации миокарда используются для обнаружения дисфункции сердца на доклинической стадии [2]. У пациентов с РА описано развитие концентрического ремоделирования ЛЖ, ГЛЖ, доклинической систолической и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Эти отклонения длительное время остаются бессимптомными и ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [8-11]. Систолическая дисфункция, оцененная по ФВ ЛЖ, при РА выявляется редко [5,6,10,12-14]. В работе G.S. Bhatia и соавт. [5] частота ФВ <50% и ФВ <40% у больных РА (n=226) составила 10,2% и 5,3%, что выше, чем в общей популяции (n=3900; 5,3% и 1,8%, соответственно). У больных РА без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота ФВ ЛЖ <50% (3%) не отличалась от значений в контрольной группе (1%) [10].

ДД ЛЖ лежит в основе патогенеза СН-сФВ, характерной для РА. По данным мета-анализа (25 исследований; 1614 больных РА, 4222 лиц контрольной группы) частота ДДЛЖ (оценена по увеличению размеров левого предсердия (ЛП), времени изоволюмического расслабления, снижения соотношения Е/А), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), среднее артериальное давление в легочной артерии при РА выше, чем в контрольной группе [15]. При этом различий в ФВ ЛЖ не выявлено. В другом мета-анализе у больных РА без ССЗ зарегистрировано увеличение ИММЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки по сравнению с контрольной группой [16]. Большая ММЛЖ за счет отека миокарда на фоне высокой активности РА в дальнейшем может снижаться вследствие гибели миоцитов и фиброза на фоне миокардита, нарушений микроциркуляции, гиподинамии, и продолжать увеличиваться, если в качестве исхода миокардита развивается дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). J.T. Giles и соавт. [17] выявили сниженную ММЛЖ по данным МРТ сердца у больных РА по сравнению с контрольной группой, что ассоциировалось с высоким уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и использованием биологической терапии. Воспаление миокарда приводит к увеличению относительной толщины стенок ЛЖ. У пациентов с высокой активностью РА относительная толщина стенок выше, чем у больных в ремиссии, независимо от традиционных факторов риска

(ТФР) [18]. На более поздних стадиях РА из-за развития интерстициального фиброза стенки становятся тоньше, объем ЛЖ увеличивается. Показано увеличение конечно-диастолического, конечно-систолического размеров ЛЖ, снижение относительной толщины стенок ЛЖ у больных РА без ТФР по сравнению с контролем [19]. Снижение относительной толщины стенок связано с ДД ЛЖ и уровнем АЦЦП. Гиперэкспрессия цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) при хроническом аутоиммунном воспалении приводит к апоптозу кардиомиоцитов, дисфункции желудочков, ремоделированию миокарда, ГЛЖ, ДД ЛЖ, фиброзу и прогрессированию ХСН. Показана ассоциация между показателями ДД ЛЖ и уровнем маркеров воспаления [СОЭ, С-реактивного белка (СРБ)], провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, ФНО- α), активностью болезни (DAS28), позитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП [14,15,20-22]. Воспаление приводит к гиперсимпатикотонии, играющей важную роль в прогрессировании ХСН. Высокая ЧСС отражает повышенную активность симпатической и/или сниженную активность парасимпатической нервной системы. У женщин с РА и значениями средней ЧСС ≥ 86 уд/мин (по данным суточного мониторирования ЭКГ) в 2,5 раза чаще регистрируется ДД ЛЖ, чем у пациенток со значениями ЧСС ≤ 71 уд/мин. Это связано с тяжелым течением болезни или прямым повреждающим действием высокой ЧСС на миокард [23]. Информация о связи длительности РА и частоты ДД ЛЖ противоречива [15]. И.Г. Кирилловой и соавт. [14] ДД ЛЖ обнаружена у 48% больных ранним РА с умеренной или высокой активностью. При 5-летнем проспективном наблюдении после поправки на наличие АГ и ожирения показано, что диастолическая функция при РА ухудшается быстрее, чем в контроле [24]. Прогрессирование ДД зависело от индекса RAPID3 (инструмента оценки воспалительной активности и функционального статуса больных РА). ТФР ССЗ также вносят вклад в нарушение диастолической функции и ремоделирование миокарда. Факторами, ассоциирующимися с ДД ЛЖ, являются АГ, дислипидемия, курение, ожирение, атеросклероз сонных артерий [13,14,25-27]. АГ приводит к концентрическому и эксцентрическому ремоделированию ЛЖ, ДД ЛЖ, независимо от ТФР ССЗ и СОЭ [27].

Несмотря на высокую частоту ДД ЛЖ при РА, ее выявления недостаточно для постановки диагноза ХСН. В работе T. Shau и соавт. [6] частота ДД ЛЖ составила 59%, что 1,5 раза превышало таковую в контроле (39%). При этом ППЦ ДД в отношении ХСН не превысила 40%.

Представлено несколько работ по изучению ДД правого желудочка (ПЖ) при РА [14,28-31]. ДД ПЖ

выявлена у 17 (23%) больных ранним РА и только в сочетании с ДД ЛЖ [14]. Наличие ДД ПЖ ассоциировалось с более высокой активностью болезни, ожирением и периферическим атеросклерозом. У пациентов с низкой активностью РА без ИБС и ХСН показано ухудшение диастолической функции ЛЖ и ПЖ, повышение жесткости сосудов. Индекс жесткости связан с длительностью заболевания [32].

До сих пор определение ДД считалось ранним маркером миокардиальной дисфункции у больных РА. На сегодняшний день выявление нарушений укорочения мышечных волокон с помощью техник визуализации деформации миокарда считается более чувствительным показателем доклинической кардиомиопатии, чем ДД. Рядом авторов показано снижение глобальной продольной и поперечной деформации ЛЖ и ПЖ у больных РА по сравнению со здоровыми лицами [9,10,33-38]. Снижение деформации наблюдается у больных РА без ССЗ и ТФР по сравнению с контролем при отсутствии различий в показателях ЭХО-КГ с ТДГ, что подтверждает трудности выявления миокардиальной дисфункции [33]. Снижение деформации коррелирует с длительностью, тяжестью и активностью заболевания, но не все авторы указывают на связь систолической дисфункции и активности РА [34,37,39]. G. Cioffi и соавт. [35] показали ухудшение систолической функции ЛЖ у больных РА без ССЗ при сохраненной ФВ (снижение поперечной деформации – 56%, комбинированное снижение продольной и поперечной деформации – 28%). Комбинированное снижение продольной и поперечной деформации является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ОР 8,1; $p=0,01$) [35]. Систолическая дисфункция ЛЖ была связана с концентрической ГЛЖ, а не с активностью РА. У больных РА с имеющейся СН-сФВ отмечена концентрическая гипертрофия и снижение глобальной продольной деформации ЛЖ. Это указывает на ухудшение субэндокардиального кровоснабжения из-за развития интерстициального фиброза [6]. Субэндокардиальный фиброз со снижением глобальной продольной деформации ЛЖ и ДД наблюдается при ИБС, АГ, сахарном диабете, ожирении, может быть связан с метаболическими и микроваскулярными нарушениями, хроническим воспалением, нарушениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. G. Cioffi и соавт. [9] также сравнили систолическую функцию ЛЖ у пациентов с РА без АГ и лиц контрольной группы без РА и АГ. Несмотря на более низкий сердечно-сосудистый риск у больных РА без АГ, процент концентрического ремоделирования миокарда в данной группе выше в 5 раз, ГЛЖ – в 2 раза, снижения поперечной и продольной деформации в 5 и 4 раза, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Мужской пол и высокий уровень СРБ являлись пре-

дикторами снижения поперечной деформации ЛЖ, низкая скорость клубочковой фильтрации и пожилой возраст – продольной деформации. Глобальная продольная деформация ЛЖ являлась предиктором госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями (ОР 6,6; $p=0,01$) [9]. Хотя АГ существенно влияет на геометрию и функцию ЛЖ, она не является единственным фактором риска развития ремоделирования дисфункции миокарда при РА.

Снижение деформации ЛП может стать новым предиктором ХСН. У 81% больных РА без ССЗ деформация ЛЖ находится в пределах нормы, тогда как деформация ЛП нарушена у 72% пациентов, ее снижение коррелирует с увеличением артериальной жесткости [40].

Биомаркеры, ассоциированные с хронической сердечной недостаточностью

Натрийуретические пептиды

Повышенные уровни натрийуретических пептидов являются маркерами не только желудочковой дисфункции, неблагоприятного прогноза при ХСН, но и острого коронарного синдрома, предикторами смерти при стабильной ИБС [41,42]. По данным мета-анализа (40 исследований, $n=87474$) даже незначительное повышение уровня NT-proBNP является предиктором ССЗ (ИБС, ХСН, мозгового инсульта, фибрилляции предсердий) и смертности от ССЗ в общей популяции [43]. Высокий уровень NT-proBNP является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ранними полиартритами и РА [44-46].

В общей популяции определение концентрации натрийуретических пептидов в плазме используется в качестве начального теста при диагностике ХСН [2]. Верхняя граница нормальных значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) составляет 35 пг/мл, NT-proBNP – 125 пг/мл; при острой сердечной недостаточности значения границ составляют 100 пг/мл и 300 пг/мл, соответственно. Отрицательная предсказательная ценность повышенных значений натрийуретических пептидов для ХСН высока (0,94-0,98), тогда как ППЦ с неострым (0,44-0,57) и острым течением (0,66-0,67) существенно ниже. Поэтому определение натрийуретических пептидов рекомендуется для исключения сердечной недостаточности. По поводу оценки значимости NT-proBNP в диагностике ХСН и доклинической миокардиальной дисфункции у больных РА получены противоречивые данные. Известно, что уровни натрийуретических пептидов у больных РА выше, чем у здоровых лиц, частота повышенных их значений достигает 49% [41,47-54], даже у пациентов без клинических признаков сердечной недостаточности и ССЗ. Одни авторы выявили ассоциацию

натрийуретических пептидов с дисфункцией ЛЖ и ПЖ [48,49], другие, напротив, обнаружили лишь связь повышенных значений натрийуретических пептидов с активностью РА, маркерами воспаления и титрами АЦЦП [47,54,56]. К факторам, ассоциирующимся с повышением концентрации натрийуретических пептидов при РА, помимо миокардиальной дисфункции, относят пожилой возраст, избыточную массу тела, инсулинорезистентность, атеросклероз сонных артерий, низкие значения липопротеидов высокой плотности, длительность и высокую активность болезни, увеличение концентрации маркеров воспаления (СРБ, СОЭ), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), РФ/АЦЦП-позитивность [41,47-52,56-58]. У 29% больных с длительно сохраняющейся низкой активностью РА (DAS28 $\leq$ 3,2) без ССЗ (ИБС, ХСН, АГ), сахарного диабета и почечной недостаточности отмечено увеличение уровня NT-proBNP [55]. Ассоциация между натрийуретическими пептидами и маркерами воспаления может быть прямой и опосредованной атеросклерозом. Натрийуретические пептиды играют существенную роль в модуляции иммунной и эндокринной системы [48]. Рецепторы к НП экспрессируются иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами). Провоспалительные цитокины повышают продукцию и секрецию НП [41]. Увеличение уровня натрийуретических пептидов на фоне ишемии происходит вследствие миокардиальной дисфункции, либо прямого влияния ишемии на их высвобождение. Эндотелий сосудов способен выделять натрийуретические пептиды, особенно при атеросклерозе. Уровень натрийуретических пептидов может повышаться из-за расширения ПП у пациентов с легочной гипертензией, которая нередко встречается при РА.

В работе G.S. Bhatia и соавт. [5] показана низкая площадь под кривой для BNP при выявлении любой систолической дисфункции (ФВ $<$ 50%), тогда как для ФВ $<$ 40% она была выше и составила 0,78. При BNP $>$ 5 пмоль/л его чувствительность/специфичность в определении систолической дисфункции составила 70%/64%, ДД ЛЖ 60%/69% [54]. L. Tomáš и соавт. [47] показали низкую чувствительность/специфичность (69%/51%), положительную (34%) и отрицательную предсказательную ценность (19%) уровня NT-proBNP $>$ 125 пг/мл для выявления любой патологии сердца. Согласно C. Crowson и соавт. [48] пациенты с РА и повышенным BNP в 2,5 раза чаще имели ДД ЛЖ с поправкой на ТФР ССЗ, креатинин, уровень СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, РФ-позитивность, длительность РА. Однако чувствительность BNP в отношении ДД не превысила 40%, специфичность была ниже, чем в контроле (89% и 94%), а ППЦ составила 25%.

Оценка значимости повышения уровней натрийуретических пептидов затруднена из-за сложности об-

нарушения доклинической миокардиальной дисфункции. В небольшом количестве исследований наряду с определением концентрации натрийуретических пептидов проводились ЭХО-КГ с ТДГ, сцинтиграфия миокарда или МРТ сердца. В работе M. Bernardes и соавт. [59] 25% из 189 больных длительным РА без ССЗ имели дефекты перфузии по данным сцинтиграфии миокарда. Уровень BNP $>$ 100 пг/мл ассоциировался с дефектами перфузии (ОР 5,7), независимо от ФВ. O. Venacka и соавт. [33] выявили корреляцию между уровнем NT-proBNP и доклинической систолической дисфункцией миокарда по данным «speckle-tracking» ЭХО-КГ, но не ФВ и ДД. В работе T. Shau и соавт. [6] уровень NT-proBNP $>$ 220 пг/мл обладает наибольшей ППЦ при диагностике ХСН (78%), несмотря на возможное снижение его специфичности при РА. Из 49 пациентов с NT-proBNP $>$ 220 пг/мл только у 4 не было симптомов ХСН или ДД ЛЖ, у 6 была симптоматика ХСН без отклонений по данным ЭХО-КГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [6] сочетанное использование клинических признаков, данных ЭХО-КГ и уровня NT-proBNP позволило установить диагноз ХСН у 24% больных РА. И.Г. Кириллова и соавт. [14] также указывают на целесообразность использования более высоких значений NT-proBNP для уменьшения случаев гипердиагностики ХСН при РА.

Другие биомаркеры

Помимо натрийуретических пептидов, новые биомаркеры фиброза [ST2, галектин-3, матриксные металлопротеиназы (ММП)] доказали свою эффективность в прогнозировании исходов и ответа на лечение пациентов с ХСН [60]. Изучение этих маркеров представляет двойной интерес, т.к. они играют важную роль и в патогенезе РА.

Сигнальная система ST2/IL-33

ИЛ-33 относится к семейству цитокина ИЛ-1, ST2 – к семейству рецепторов ИЛ-1, которые описаны в контексте воспалительных и аутоиммунных заболеваний. ИЛ-33 может высвобождаться после повреждения клеток, служить сигналом тревоги или действовать внеклеточно как лиганд для ST2 рецептора [61,62]. Связывание ИЛ-33 с ST2 активирует ядерный фактор- κ B (NF κ B) и митоген-активированные протеинкиназы, приводя к продукции Th2-цитокинов. Растворимая форма ST2 рецептора (sST2), связываясь с ИЛ-33, ингибирует передачу сигналов ИЛ-33/ST2. В двух исследованиях концентрация sST2 являлась предиктором смертности от ХСН, а сочетанное повышение sST2 и НП дает более точный прогноз выживаемости [60]. У пациентов с РА ИЛ-33 и sST2 повышены как в синовиальной жидкости, так и в сыворотке крови, и снижаются на фоне противоревматической терапии [63].

Пациенты с исходно повышенными уровнями IL-33 и sST2 с меньшей вероятностью достигали ремиссии РА, у них также отмечалось прогрессирование атеросклероза сонных артерий [62].

Галектин-3 и матриксные металлопротеиназы

У больных РА галектин-3 секретируется воспаленной синовиальной тканью и при внутрисуставном введении способен индуцировать отек сустава [64]. Высокие значения галектина-3 в 23 раза увеличивают вероятность неблагоприятного исхода у больных СН-сФВ [60]. ММП играют ключевую роль в развитии РА и быстром прогрессировании деструкции суставов [65]. Повышение концентрации ММП-2 ассоциируется с ухудшением функционального класса и увеличением смертности среди больных ХСН. ММП-2 являются предикторами развития СН-сФВ у пациентов с АГ [60]. Высокий уровень ММП-3 ассоциируется с наличием легочной гипертензии у больных РА [65].

В литературе отсутствуют данные о роли ИЛ33/ST2, галектина-3 и ММП в развитии ХСН при РА.

Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ считается золотым стандартом, благодаря точности и воспроизводимости оценки показателей объемов, массы и ФВ обоих желудочков, отсутствию радиационной нагрузки. МРТ способствует верификации диагноза миокардита, васкулита, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений микроциркуляции и перфузии миокарда, выявлению фиброза миокарда [66-68]. Классический протокол МРТ сердца включает в себя [69]:

1. Оценку сердечных объемов и сократимости.
2. Обнаружение рубцовых изменений в виде необратимых очагов позднего накопления гадолиния (LGE). Преимуществом МРТ по сравнению с ЭХО-КГ является оценка рубцов диаметром до 1 см³, дифференцировка рубцов ишемической (субэндокардиальные или трансмуральные зоны LGE, соответствующее ходу коронарных артерий) и неишемической этиологии (субэпикардиальные, интрамуральные очаги LGE, не соответствующие коронарным бассейнам).

3. Диагностику диффузных, потенциально обратимых изменений миокарда – воспаления и интерстициального фиброза.

Биопсия миокарда, являющаяся до недавнего времени «золотым стандартом» диагностики миокардита и фиброза, имеет ряд ограничений – инвазивность, ошибки с местом взятия образца (обычно из межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ во время катетеризации правых отделов сердца), ограниченная воспроизводимость и низкая чувствительность. При проведении МРТ T1 и T2-взвешенные изображения

также имеют ограничения в диагностике диффузных изменений структуры миокарда. Новые количественные методики T1 и T2-картирования, определение фракции внеклеточного объема являются высокочувствительными для диагностики отека и диффузного фиброза. Использование количественных значений целесообразно для оценки ответа на противовоспалительную терапию и определения прогноза. При отсутствии воспаления время T2 может полностью нормализоваться, увеличение времени T1 сохраняется, отражая трансформацию в патологическое ремоделирование с развитием диффузного фиброза и ДКМП. При ДКМП нативные T1-изображения связаны с функциональной недостаточностью, неблагоприятным прогнозом, независимо от LGE и ФВ ЛЖ.

4. Выявление ишемии миокарда, микрососудистого повреждения посредством стресс-перфузионных тестов. Исследование перфузии с использованием гадолиний-усиленной стресс-МРТ с аденозином позволяет определить субэндокардиальные дефекты перфузии, индуцируемые коронарным обкрадыванием, в областях миокарда с неадекватной микроциркуляцией. Фармакологические МРТ стресс-тесты с аденозином высокочувствительны при диагностике ишемии у женщин.

M. Holmström и соавт. [70] показали, что 55% больных РА имеют зоны LGE, однако пациенты с ССЗ и ТФР не были исключены из исследования. В работе N.A.B. Ntusi и соавт. [71] 46% больных без ССЗ имели зоны LGE (большинство – неишемической этиологии, 5% – впервые выявленные постинфарктные изменения), и 10% – зоны отека миокарда в режиме T2. Размеры и объемы ЛЖ, ФВ не различались между пациентами с РА и в контрольной группе. Наличие T2-зон коррелировало со снижением деформации миокарда и активностью РА. S. Mavrogeni и соавт. [72] сравнили 2 группы больных РА в ремиссии – с вновь возникшими кардиальными симптомами и без таковых. 10% пациентов с симптоматикой имели признаки инфаркта миокарда с типичными ишемическими LGE изменениями и 65% – признаки миокардита. У 75% больных с признаками миокардита в течение 6 нед развилось обострение РА. В течение года наблюдения пациенты с миокардитом имели большее количество обострений, у 4 развилась ХСН. В работе Y. Kobayashi и соавт. [73] из 60 больных РА зоны LGE выявлены у 32%, отек миокарда в режиме T2 – у 12%. Предикторами LGE являлись припухшие суставы, повышенные уровни СРБ и NT-proBNP. У пациентов с отеком миокарда был выше уровень NT-proBNP и ИММЛЖ. У больных РА с зонами LGE и T2 отмечено снижение ФВ по сравнению с пациентами, у которых выявлены только зоны LGE. Наличие воспаления и/или фиброза миокарда по данным МРТ коррелирует с активностью РА и измене-

ниями структуры миокарда уже на доклинической стадии. По данным S. Greulich и соавт. [7] у больных РА с сохраненной ФВ частота неишемических зон LGE составила 18%. Отмечено увеличение времени T1 и T2, фракции внеклеточного объема по сравнению с контролем, независимо от наличия LGE. У пациентов с низкой и умеренной активностью болезни структура и функция сердца по данным МРТ не отличалась от контрольной группы, что, вероятно, отражает эффективное подавление воспалительной активности (средний СРБ – 1,7 мг/л) [74]. L. Geraldino-Pardilla и соавт. [75] объединили результаты МРТ сердца больных РА из когорты ESCAPE-RA, данные 3D ЭХОКГ пациентов из когорты RHYTHM и показали, что высокие уровни антител к цитруллинированному фибриногену и виментину ассоциируются с увеличением ИММЛЖ. Цитруллинирование виментина приводит к разрушению сети миофиламентов, миозина и тропомиозина, нарушает сократимость миокарда. У пациентов, высокопозитивных по АЦЦП, ГЛЖ ассоциировалась с эксцентрическим ремоделированием миокарда. N.A.B. Ntusi и соавт. [76] сравнили данные МРТ сердца у 4 групп пациентов: РА без ТФР ССЗ, РА с ТФР, контрольную группу с ТФР и без них. Объемы и ФВ ЛЖ в 4 группах не различались. У пациентов с РА и ТФР отмечено наибольшее снижение деформации миокарда и увеличение жесткости сосудистой стенки. Степень сосудистой дисфункции и нарушений деформации миокарда у больных РА без ТФР и у лиц контрольной группы с ТФР была схожа. Снижение эластичности сосудов коррелировало с нарушением деформации миокарда и активностью заболевания.

References / Литература

- 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;5:703-10. (In Russ.) Новикова Д.С., Кириллова И.Г., Удачкина Е.В., Попкова Т.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (Часть I): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;5:703-10. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
- 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.
- Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev E.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. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40]. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- 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.
- Bhatia G.S., Sosin M.D., Patel J.V. et al. Left ventricular systolic dysfunction in rheumatoid disease. An unrecognized burden? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6): 1169-74. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.059.
- 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.
- Greulich S., Mayr A., Kitterer D., Latus J. Advanced myocardial tissue characterization by a multi-component CMR protocol in patients with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*. 2017;27:4639-49. doi:10.1007/s00330-017-4838-4.
- Myasoedova E., Davis J.M. 3rd, Crowson C.S. et al. Brief report: rheumatoid arthritis associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1713-8. doi:10.1002/art.37949.

Закключение

В связи с высоким риском развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА необходима ее ранняя диагностика, особенно у лиц с факторами риска. Целесообразно внедрение в ревматологическую практику принципов диагностики ХСН согласно рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов. Для верификации диагноза ХСН и выявления доклинической миокардиальной дисфункции у больных РА определение концентрации натрийуретических пептидов должно стать частью рутинного обследования, начиная с дебюта заболевания, наряду со сбором кардиологического анамнеза, физикальным осмотром, ЭХО-КГ с ТДГ и визуализацией деформации миокарда. При скрининге ХСН у больных РА целесообразно использовать более высокие референсные значения натрийуретических пептидов. Оценка количественных характеристик ткани по данным МРТ сердца может улучшить диагностику поражения миокарда у больных РА. Необходимо дальнейшее изучение роли доклинической дисфункции миокарда и биомаркеров в диагностике и прогнозировании исходов ХСН при РА.

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.

- Cioffi G., Ognibeni F., Dalbeni A. et al. High prevalence of occult heart disease in normotensive patients with rheumatoid arthritis. *Clin Cardiol*. 2018;41(6):736-43. doi.org/10.1002/clc.22926.
- Cioffi G., Viapiana O., Ognibeni F. et al. Prevalence and factors associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction evaluated by mid-wall mechanics in rheumatoid arthritis. *Echocardiography*. 2016;33(9):1290-9. doi:10.1111/echo.13186.
- Cioffi G., Viapiana O., Ognibeni F. et al. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. *J Hypertens*. 2015;33:2141-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000669.
- 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.
- Garza-García C., Sánchez-Santillán R., Orea-Tejeda A. et al. Risk factors for asymptomatic ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *ISRN Cardiol*. 2013;2013:635439. doi:10.1155/2013/635439.
- Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V. et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. *Ter Arkhiv*. 2015;87(5):16-23. (In Russ.) [Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и соавт. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический Архив*. 2015;87(5):16-23]. doi:10.17116/terarkh201587516-23.
- Aslam F., Bhandari S.J., Khan N.A., Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(4):534-43. doi:10.1002/acr.21861.
- Corrao S., Argano C., Pistone G. et al. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):259-67. doi:10.1016/j.ejim.2015.02.008.
- Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V. et al. Left ventricular structure and function by cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):940-51. doi:10.1002/art.27349.

18. Midtbø H., Gerds E., Kvien T.K. et al. Disease activity and left ventricular structure in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:511-9. doi:10.1093/rheumatology/keu368.
19. Pascale V., Finelli R., Giannotti R. et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018;8(1):5867. doi:10.1038/s41598-018-24323-0.
20. Yazici D., Tokay S., Aydin S. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. *Clin Rheumatol*. 2008;27(5):647-50. doi:10.1007/s10067-007-0820-x.
21. Arnab B., Biswadip G., Arindam P. et al. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? *J Cardiovasc Dis Res*. 2013;4(2):102-6. doi:10.1016/j.jcdr.2012.09.003.
22. Dinh W., Futh R., Nickl W. et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:58. doi:10.1186/1475-2840-8-58.
23. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. et al. High heart rate as a potential risk factor for development of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):636-6. (In Russ.) [Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н. и др. Высокая частота сердечных сокращений как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(5):636-646]. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-636-646.
24. Davis J.M. 3rd, Lin G., Oh J.K. et al. Five-year changes in cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Int J Cardiol*. 2017;240:379-85. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.108.
25. Obradović-Tomasević B., Vujašinović-Stupar N., Tomasević R. The assessment of diastolic function in patients with rheumatoid arthritis. *Med Pregl*. 2009;62(11-12):522-8.
26. Mokotedi L., Gunter S., Robinson C. et al. The impact of different classification criteria sets on the estimated prevalence and associated risk factors of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:2323410. doi:10.1155/2017/2323410.
27. Midtbø H., Gerds E., Kvien T.K. et al. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis. *Blood Pressure*. 2016;25(5):298-304. doi:10.3109/08037051.2016.1172867.
28. Seyfeli E., Guler H., Akoglu S. et al. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement: a tissue Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:745-54. doi:10.1007/s10554-006-9096-5.
29. Liang K.P., Myasoedova E., Crowson C.S. et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1665-70. doi:10.1136/ard.2009.124362.
30. Rexhepaj N., Bajraktari G., Berisha I. et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2006;60(6):683-8. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00746.x.
31. Magda S.L., Mincu R.I., Florescu M. et al. The assessment of subclinical cardiovascular dysfunction in treated rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar)*. 2016;11(4):267-76.
32. Maloberti A., Riva M., Tadic M. et al. Association between atrial, ventricular and vascular morpho-functional alterations in rheumatoid arthritis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(1):97-104. doi:10.1007/s40292-017-0246-8.
33. Benacka O., Benacka J., Blazicek P. et al. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl Med J*. 2017;118(11):28-33. doi:10.4149/BLL_2017_006.
34. Midtbø H., Semb A.G., Matre K. et al. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):371-6. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209223.
35. Cioffi G., Viapiana O., Ognibeni F. et al. Combined circumferential and longitudinal left ventricular systolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:689-98. doi:10.1016/j.echo.2016.01.004.
36. Gullo L., Rodríguez-Carrio J., Aragona C.O. et al. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: association with vitamin D and inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;271:214-22. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.004.
37. Fine N.M., Crowson C.S., Lin G. et al. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1833-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203314.
38. Bakir A.O., Sarli B., Cebicci M.A. et al. Prediclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients. *Herz*. 2015;40(4):669-74. doi:10.1007/s00059-014-4068-3.
39. Løgstrup B.B., Deibjerg L.K., Hedemann-Andersen A., Ellingsen T. Left ventricular function in treatment-naïve early rheumatoid arthritis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2014;4:79-86.
40. Venkateshwaran A., Sarajlic P., Lund L.H. et al. Impaired left atrial dynamics and its improvement by guided physical activity reveal left atrial strain as a novel early indicator of reversible cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(10):1106-8. doi:10.1177/2047487318777775.
41. Solus J., Chung C., Oeser A. et al. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;50(9):2662-9. doi:10.1002/art.23796.
42. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63. doi:10.1056/NEJMoa031994.
43. Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N. et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120:2177-87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866.
44. Mirjafari H., Welsh P., Suzanne M. et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:684-90. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202848.
45. Provan S., Angel K., Semb A. et al. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1946-50. doi:10.1136/ard.2009.127704.
46. Breunig M., Kleiner S., Lehmann S. et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(2):102-9. doi:10.1080/03009742.2017.1337924.
47. Tomáš L., Lazúrová I., Oetterová M. et al. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(9-10):233-8. doi:10.1007/s00508-013-0349-8.
48. Crowson C., Myasoedova E., Davis J. et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Arthritis Care and Research*. 2011;63(5):729-34. dx.doi.org/10.1002/acr.20425.
49. Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before the administration of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ter Arkhiv*. 2016;88(5):19-26. (In Russ.) Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический Архив*. 2016;88(5):19-26. doi:10.17116/terarkh201688519-26.
50. Yokoe I., Kobayashi H., Kobayashi Y. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2018;28:1-7. doi:10.1080/03009742.2017.1418424.
51. Armstrong D.J., Gardiner P.V., O'Kane M.J. et al. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects. *Ulster Med J*. 2010;79(2):82-4.
52. Bradham W.S., Ormseth M.J., Oeser A. et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. *Inflammation*. 2014;37(3):801-8. doi:10.1007/s10753-013-9799-4.
53. Harney M.J., Timperley J., Daly C. et al. Brain natriuretic peptide is a potentially useful screening tool for the detection of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:136. doi:10.1136/ard.2005.040634.
54. George J., Mackle G., Manoharan A. et al. High BNP levels in rheumatoid arthritis are related to inflammation but not to left ventricular abnormalities: A prospective case-control study. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):e116-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.119.
55. Biskup M., Biskup P., Majdan M., Targońska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int*. 2018;38(7):1207-15. doi:10.1007/s00296-018-4053-x.
56. Zoli A., Bosello S., Comerici G. et al. Preserved cardiorespiratory function and NT-proBNP levels before and during exercise in patients with recent onset of rheumatoid arthritis: the clinical challenge of stratifying the patient cardiovascular risks. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):13-19. doi:10.1007/s00296-015-3390-2.
57. Provan S.A., Angel K., Odegård S. et al. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R70. doi:10.1186/ar2442.
58. Targońska-Stepniak B., Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):61-9. doi:10.1007/s10067-010-1622-0.
59. Bernardes M., Vieira T.S., Martins M.J. et al. Myocardial perfusion in rheumatoid arthritis patients: associations with traditional risk factors and novel biomarkers. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6509754. doi:10.1155/2017/6509754.
60. Oikonomou E., Vogiatis G., Tsalamandris S. et al. Non-natriuretic peptide biomarkers in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Biomark Med*. 2018;12(7):783-97. doi:10.2217/bmm-2017-0376.
61. Shi L.J., Liu C., Li J.H. et al. Elevated levels of soluble ST2 were associated with rheumatoid arthritis disease activity and ameliorated inflammation in synovial fibroblasts. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(3):316-22. doi:10.4103/0366-6999.223847.
62. Shen J., Shang Q., Wong C.K. et al. IL-33 and soluble ST2 levels as novel predictors for remission and progression of carotid plaque in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):18-27. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.02.001.
63. Hong Y., Moon S.J., Joo Y.B. et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1132-9. doi:10.3346/jkms.2011.26.9.1132.
64. Hu Y., Yéléhé-Okouma M., Ea H.K. et al. Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):15-20. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.029.
65. Sugiyama T., Kamioka M., Yamanaka S. et al. Relationship between matrix metalloproteinase-3 serum level and pulmonary artery systolic pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Heart Vessels*. 2018;33(2):191-7. doi:10.1007/s00380-017-1045-9.
66. Mavrogeni S.I., Kitas G.D., Dimitroulas T. et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use. *Int J Cardiol*. 2016;217:135-48. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.158.
67. Fent G.J., Greenwood J.P., Plein S., Buch M.H. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1169-75. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209744.
68. Lagan J., Schmitt M., Miller C.A. et al. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:35-54. doi:10.1007/s10554-017-1063-9.

69. Gester M., Peker E., Nagel E., Puntmann V.O. Deciphering cardiac involvement in systemic inflammatory diseases: noninvasive tissue characterisation using cardiac magnetic resonance is key to improved patients' care. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(11):1283-95. doi:10.1080/14779072.2016.1226130.
70. Holmström M., Koivuniemi R., Korpi K. et al. Cardiac magnetic resonance imaging reveals frequent myocardial involvement and dysfunction in active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):416-23.
71. Ntusi N.A.B., Piechnik S.K., Francis J.M. et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: insights from CMR T1 mapping. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(5):526-36. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.025.
72. Mavrogeni S., Bratis K., Sfendouraki E., Papadopoulou E., Kolovou G. Myopericarditis, as the first sign of rheumatoid arthritis relapse, evaluated by cardiac magnetic resonance. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(3):206-11.
73. Kobayashi H., Kobayashi Y., Yokoe I. et al. Magnetic resonance imaging-detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: associations with disease characteristics and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1304-11. doi:10.1002/acr.23138.
74. Bradham W., Ormseth M.J., Elumogo C. et al. Absence of fibrosis and inflammation by cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients with low to moderate disease activity. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1078-84. pii: jrheum.170770. doi:10.3899/jrheum.170770.
75. Geraldino-Pardilla L., Russo C., Sokolove J. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2017;56:534540. doi:10.1093/rheumatology/kew436.
76. Ntusi N.A.B., Francis J.M., Gumedze F. et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of myocardial and vascular function in rheumatoid arthritis patients. *Hellenic J Cardiol.* 2018. pii: S1109-9666(17)30493-1. doi:10.1016/j.hjc.2018.01.008.

About the Authors:

Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Helen V. Udachkina – MD, Junior Researcher, Rheumocardiology Laboratory, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Irina G. Kirillova – MD, 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

Удачкина Елена Васильевна – м.н.с., лаборатория ревмокардиологии, НИИР им. В.А. Насоновой

Кириллова Ирина Геннадьевна – 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

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН

Михаил Михайлович Лукьянов^{1*}, Сергей Степанович Якушин²,
Сергей Юрьевич Марцевич¹, Оксана Михайловна Драпкина¹,
Александр Николаевич Воробьев², Александр Васильевич Загребельный¹,
Александр Николаевич Козминский², Ксения Анатольевна Мосейчук²,
Кристина Геннадьевна Переверзева², Екатерина Алексеевна Правкина³,
Елена Юрьевна Окшина¹, Егор Викторович Кудряшов¹, Екатерина Николаевна Белова¹,
Владислав Георгиевич Кляшторный¹, Сергей Анатольевич Бойцов⁴

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

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

³ Областной клинический кардиологический диспансер
Россия, 390026, Рязань, ул. Стройкова, 96

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

Цель. Оценить структуру сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний, медикаментозное лечение и наблюдение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в рамках проспективных амбулаторных регистров.

Материал и методы. В амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД), а также в амбулаторный регистр первого обращения в поликлинику после перенесенного мозгового инсульта (ОНМК-ПО) на базе 3-х поликлиник г. Рязани были включены 511 и 475 пациентов, соответственно. Оценены структура сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), соответствие клиническим рекомендациям назначенной и реально принимаемой медикаментозной терапии, определена доля лиц, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу ССЗ, пользующихся льготным лекарственным обеспечением.

Результаты. У пациентов регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО сочетание 2 и более ССЗ было в 84,4% и 82,5% случаев, а выраженная кардиоваскулярная мультиморбидность (3-4 ССЗ) диагностирована в 69% и 64% случаев, соответственно. На амбулаторном этапе соответствие клиническим рекомендациям назначенной и принимаемой медикаментозной терапии было недостаточным. В регистре ОНМК-ПО, по сравнению с регистром ОНМК-ЛД, на этапе включения в исследование статистически значимо чаще ($p < 0,05$) выполнялись должные назначения лекарственных препаратов с доказанным благоприятным действием на прогноз: статины при ОНМК – 50,1% по сравнению с 25,2% больных; статины при ишемической болезни сердца [ИБС] 47,2% и 27,9%; антиагреганты при ИБС без фибрилляции предсердий [ФП] 65,6% и 54,3%; антикоагулянты при ФП 17,7% и 9,3%; бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности (ХСН) 43,5% и 33,1% больных, соответственно. Через 2-3 года наблюдения частота прогностически значимых назначений у больных сравниваемых регистров значимо не отличалась, за исключением терапии статинами (47,6% и 21,3%, соответственно). Прогностически значимые назначения на этапе включения в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО осуществлялись в 44,4% и 54% от суммарного должного количества назначений, а в отдаленном периоде наблюдения – в 55% и 57%, соответственно; при этом охват диспансерным наблюдением составил всего 35,0% и 31,8%, соответственно. По данным контакта с пациентами лишь 21-24% из них пользовались системой льготного лекарственного обеспечения на этапе включения в регистры, а через 2-3 года наблюдения – в 1,5-2 раза меньше (12-14%).

Заключение. Результаты исследования РЕГИОН выявили наличие кардиоваскулярной мультиморбидности у 83% больных с перенесенным ОНМК, недостаточное качество назначенной медикаментозной терапии в поликлинике, особенно, в регистре ОНМК-ЛД. За период 2-3-летнего наблюдения после референсного визита в поликлинику качество медикаментозного лечения пациентов улучшилось, хотя и в недостаточной степени. Важными резервами повышения качества лечения больных, перенесших ОНМК, и профилактики у них сердечно-сосудистых осложнений являются также повышение охвата диспансерным наблюдением и оптимизация работы системы льготного лекарственного обеспечения.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, амбулаторный регистр, сердечно-сосудистая мультиморбидность, оценка соответствия медикаментозной терапии клиническим рекомендациям, проспективное наблюдение, диспансерное наблюдение, льготное лекарственное обеспечение.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Бойцов С.А. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):879-886. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886

Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION

Mikhail M. Loukianov^{1*}, Sergey S. Yakushin², Sergey Yu. Martsevich¹, Oxana M. Drapkina¹, Alexander N. Vorobyev², Alexander V. Zagrebelnyy¹, Alexander N. Kozminsky², Ksenia A. Moseichuk², Kristina G. Pereverzeva², Ekaterina A. Pravkina³, Elena Yu. Okshina¹, Egor V. Kudryashov¹, Ekaterina N. Belova¹, Vladislav G. Klyashtorny¹, Sergey A. Boytsov⁴

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

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

³ Regional Clinical Cardiology Dispensary. Stroikova ul. 96, Ryazan, 390026 Russia

⁴ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

Aim. To evaluate the structure of combined cardiovascular diseases, drug treatment and observation of patients with a history of stroke in the framework of prospective outpatient registries.

Material and methods. The study was conducted based on 3 outpatient clinics of Ryazan city. Patients with a history of acute cerebrovascular accident (ACVA) of any remoteness (AR) were included into ACVA-AR outpatient registry (n=511). Patients who had visited the outpatient clinics for the first time (FT) after cerebral stroke (n=475) were included into the ACVA-FT outpatient registry. The structure of the cardiovascular diseases (CVD), compliance with the clinical recommendations of the prescribed and received drug therapy were evaluated. The proportion of patients with dispensary observation for CVD, using preferential drug provision was determined.

Results. A combination of 2 or more CVDs was found in 84.4% and 82.5% of cases, and severe cardiovascular multimorbidity (3-4 CVDs) – in 69% and 64% of cases, respectively, in ACVA-AR and ACVA-FT registers. Compliance with the clinical guidelines prescribed and received drug therapy was insufficient at the outpatient stage. Necessary prescription of drugs with a proven beneficial effect on the prognosis were observed significantly more frequent in the ACVA-FT registry, compared to the ACVA-AR registry at the enrolling stage of the study ($p<0.05$): statins for stroke – 50.1% vs 25.2%; statins for coronary heart disease (CHD) – 47.2% vs 27.9%; antiplatelet agents for CHD without atrial fibrillation – 65.6% vs 54.3%; anti-coagulants for atrial fibrillation – 17.7% vs 9.3%; beta-blockers for heart failure 43.5% vs 33.1%, respectively. After 2-3 years of the follow-up frequency of prognostically significant prescriptions in patients of the compared registries were not significantly different, except prescriptions for statin therapy (47.6% vs 21.3%, respectively). The prognostically significant prescriptions during the enrolling stage in ACVA-AR and ACVA-FT registries occurred in 44.4% and 54% of the total number of proper prescriptions, and in the long-term follow-up period – in 55% and 57%, respectively; and the dispensary observation coverage was only 35.0% and 31.8%, respectively. According to patient contact only 21-24% of patients used the system of preferential drug provision at the stage of inclusion into the registers, and after 2-3 years of follow-up – 1.5-2 times less (12-14%).

Conclusion The results of the study REGION found the presence of cardiovascular multimorbidity in 83% of patients with a history of stroke, insufficient quality of prescribed drug therapy in the out-patient clinic, especially in the ACVA-AR registry. The quality of medical treatment of patients improved within 2-3-year follow-up after the reference visit to out-patient clinic, but not sufficiently. Increase in dispensary observation coverage and optimization of the system of preferential drug provision are also important reserves for improving the quality of treatment of patients with a history of stroke, as well as prevention of cardiovascular complications.

Keywords: acute cerebrovascular accident, cerebral stroke, transient ischemic attack, outpatient registry, cardiovascular multimorbidity, assessment of compliance of drug therapy with clinical recommendations, prospective observation, dispensary observation, preferential drug provision

For citation: Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V., Kozminsky A.N., Moseichuk K.A., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Okshina E.Yu., Kudryashov E.V., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Boytsov S.A. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):879-886. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886

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

Received / Поступила: 03.12.2018

Accepted / Принята в печать: 05.12.2018

Актуальность

Мозговой инсульт (МИ) занимает второе место в структуре общей смертности населения в мире и является лидирующей причиной стойкой утраты трудоспособности. Смертность от МИ в экономически развитых странах уступает лишь смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и онкологических заболеваний. Согласно данным мировой статистики в России заболеваемость и смертность от МИ остаются одними из самых высоких в мире [1,2].

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что МИ и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) можно предупредить (первичная профилактика МИ). Кроме того, раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике острого на-

рушения мозгового кровообращения (ОНМК) способно значительно снизить не только частоту повторного МИ, но и связанную с ним сердечно-сосудистую смертность (вторичная профилактика МИ). Основные подходы к первичной и вторичной профилактике МИ отражены в современных клинических рекомендациях [3-6].

Эффективность вторичной профилактики ОНМК (МИ/ТИА) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в значительной степени определяется качеством лечения таких наиболее распространенных и прогностически значимых сердечно-сосудистых патологий, как артериальная гипертензия (АГ), ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП) [4-9].

Однако реальная клиническая практика лишь в малой степени соответствует тому, что сформулировано в клинических рекомендациях [10-15].

На повышение качества лечебно-профилактической помощи населению Российской Федерации в амбулаторно-поликлинических условиях направлено совершенствование системы диспансерного наблюдения больных ССЗ, в частности, перенесших ОНМК [16].

Несмотря на то, что в нашей стране был организован ряд исследований по изучению течения МИ [13-14,17-18], существует необходимость и актуальность изучения проблем, связанных с характеристикой этой группы больных, оценкой наличия у них сочетанной сердечно-сосудистой патологии, сопутствующих заболеваний, а также отдаленных исходов, качества медикаментозной терапии и вторичной профилактики ОНМК на амбулаторном этапе [19-21].

Медицинские регистры, которые становятся все более востребованными в самых различных областях, позволяют получить реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в различных регионах или медицинских учреждениях. Однако имеющихся данных отдельных регистров больных, перенесших ОНМК, недостаточно, особенно, в контексте оценки результатов отдаленного наблюдения данной категории больных в амбулаторно-поликлинической практике в Российской Федерации [13-14,17-21].

Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы, представляется весьма важным создание регистра больных, перенесших ОНМК, изучение основных факторов, влияющих на отдаленный прогноз у данной категории пациентов, оценка эффективности и качества их лечения, профилактика повторного ОНМК в реальной медицинской практике.

Исследование РЕГИОН – Рязань (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) имеет целью изучить особенности течения ССЗ у больных, перенесших ОНМК, ближайшие и отдаленные исходы, качество обследования и медикаментозной терапии в рамках амбулаторного регистра. В данной публикации представлены данные о структуре сочетанных ССЗ и медикаментозной терапии у включенных в регистр пациентов.

Материал и методы

На базе 3-х поликлиник г. Рязани созданы два амбулаторных регистра больных, перенесших ОНМК (МИ/ТИА), в соответствии с протоколом исследования в них было включено 986 пациентов:

1. Регистр больных, перенесших ОНМК любого срока давности (регистр ОНМК-ЛД). Включено 511 пациентов, перенесших ОНМК любой давности до даты обращения к врачу любого профиля 3-х поли-

клиник г. Рязани в марте-мае 2012 г., сентябре-октябре 2012 г. и январе-феврале 2013 г.

2. Регистр больных, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО). Включено 475 пациентов, впервые обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в 2013-2015 гг. после перенесенного ОНМК.

Кроме факта перенесенного ОНМК и обращения к врачу данных поликлиник в течение вышеуказанного периода критериями включения также являлись: возраст 18 лет и старше, постоянное проживание в г. Рязани или Рязанской области. В соответствии с методологией создания регистров в исследование включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения, обратившиеся в поликлиники за указанный период. Для больных регистра ОНМК-ЛД референсным считали ОНМК любой давности (при наличии двух и более ОНМК в анамнезе референсным считали последний из них). Референсным визитом (визитом включения) считали первый визит в период после ОНМК к любому из врачей поликлиники (вне зависимости от числа визитов в поликлинику до периода включения).

Источником информации для ретроспективной части наблюдательного исследования являлась амбулаторная карта пациента. Протокол наблюдательного исследования был одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБУ ГНИЦПМ МЗ России от 15.12.2015 г. Более подробное описание дизайна, протокола исследования РЕГИОН, формирования электронной базы данных было опубликовано нами ранее [22,23]. Доля лиц, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу ССЗ, определялась на основании данных амбулаторной карты, а пользующихся системой льготного обеспечения – амбулаторной карты и контакта с пациентом.

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет SPSS Statistics 20.0 (IBM®). При анализе результатов использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы, а также 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального; вычисление долей для номинальных показателей). Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат.

Результаты

В амбулаторный регистр ОНМК-ЛД были включены 511 пациентов (212 мужчин; 41,5%), а в регистр ОНМК-ПО – 475 человек (214 мужчин; 45,1%). Сред-

Table 1. The incidence of cardiovascular diseases in patients with a history of acute cerebrovascular accident
Таблица 1. Частота наличия ССЗ у больных, перенесших ОНМК

Диагноз	Регистр ОНМК-ЛД	Регистр ОНМК-ПО	p
Артериальная гипертония, n (%)	496 (97,1)	443 (93,3)	0,005
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	384 (75,1)	318 (66,9)	0,005
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	378 (74,0)	317 (66,7)	0,013
Фибрилляция предсердий, n (%)	107 (20,9)	141 (29,7)	0,002
Мозговой инсульт в анамнезе, n (%)	72 (14,1)	83 (17,5)	0,144
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	89 (17,4)	88 (18,5)	0,65

ний возраст пациентов, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, составил $70,4 \pm 10,5$ и $70,8 \pm 11,3$ лет, соответственно. Больные, включенные в вышеуказанные регистры, не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, частоте наличия ИМ и ОНМК в анамнезе, но частота наличия АГ, ИБС, ХСН была значимо выше в регистре ОНМК-ЛД, а ФП – в регистре ОНМК-ПО (табл. 1).

Доля лиц с двумя и более диагнозами ССЗ в регистре РЕГИОН-ЛД составила 84,9% (434 человека), а в регистре РЕГИОН-ПО – 82,5% (392 пациента; $p=0,30$). Пациенты с тремя-четырьмя диагнозами ССЗ, т.е. с выраженной кардиоваскулярной мультиморбидностью, составили в данных регистрах 69,1% и 63,8%, соответственно ($p=0,08$). На диспансерном наблюдении состояло 179 (35%) пациентов регистра РЕГИОН-ЛД и 151 (31,8%) больной регистра РЕГИОН-ПО ($p=0,28$). Наблюдались на дому 33,7% пациентов из регистра с любой давностью перенесенного ОНМК и 62,3% впервые обратившихся в поликлинику после ОНМК ($p<0,0001$).

С учетом среднего возраста пациентов во время визита включения был определен и средний возраст больных на дату развития референсного ОНМК, который для регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО составил 67,8 и 71,4 года, соответственно. Таким образом, референсное ОНМК у больных, включенных в регистр ОНМК-ЛД, развивалось в более молодом возрасте, в среднем на 3,6 года раньше. Длительность проспективного наблюдения в регистрах (от визита включения до контакта или смерти) составила 45 ± 18 мес, медиана 51 (38;59) мес и 21 ± 15 мес, медиана 24 (6;31) мес, соответственно.

Частота назначения основных групп лекарственных препаратов в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК представлена в табл. 2. За данный период в регистре ОНМК-ЛД наиболее часто больным назначались ноотропные препараты (40%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, либо блокаторы рецепторов к ангиотензину (ИАПФ/БРА) – 32,0% и антиагреганты – 28,5%, наиболее редко – оральные антикоагулянты (ОАК) – 0,5%, сердечные гликозиды – 2,5%, антиоксиданты

Table 2. The frequency of prescribing (recommendations) of the main groups of drugs in the first 6 months of outpatient follow-up after the reference acute cerebrovascular accident

Таблица 2. Частота назначения (рекомендации) основных групп лекарственных препаратов в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК

Группа лекарственных препаратов	Регистр ОНМК – ЛД (n=511)	Регистр ОНМК – ПО (n=475)
иАПФ / БРА, n (%)	164 (32,1)	277 (58,3)*
Бета-адреноблокаторы, n (%)	95 (18,6)	165 (34,7)*
Антагонисты кальция, n (%)	69 (13,5)	25 (5,2)*
Диуретики, n (%)	112 (22)	124 (26,1)
Статины, n (%)	56 (11)	223 (46,9)*
Оральные антикоагулянты, n (%)	3 (0,6)	25 (5,3)*
Антиагреганты, n (%)	146 (28,6)	281 (59,2)*
Сердечные гликозиды, n (%)	13 (2,5)	49 (10,3)*
Ноотропные препараты, n (%)	204 (40)	252 (53,1)*
Антиоксиданты, n (%)	36 (7)	62 (13,1)
Полипептиды, n (%)	69 (13,5)	128 (26,9)*

* $p<0,05$ по сравнению с регистром ОНМК-ЛД
Указана частота назначения лекарственных препаратов на основании совокупности первых назначений терапевта, кардиолога, невролога за период 6 мес после референсного ОНМК

– 7,0% и статины – 11,0%. В регистре ОНМК-ПО (в среднем на 4 года более современный период работы поликлиник) наиболее часто назначались антиагреганты – 59,1%, ИАПФ/БРА – 58,3%, ноотропные препараты – 53,0% и статины – 47,0%, а наиболее редко – антикоагулянты – 5,2%, антагонисты кальция – 5,2% и сердечные гликозиды – 10,2%.

Важно отметить, что в более современный период работы поликлиники (регистр ОНМК-ПО) лекарственные препараты всех 11 групп, указанных в табл. 2, назначались в первые месяцы наблюдения по поводу ОНМК значимо чаще, за исключением диуретиков и антагонистов кальция. Одним из следствий этого является тот факт, что в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после ОНМК схема медикаментозного лечения по

Table 3. The frequency of the prognosis-modifying medical prescriptions for cardiovascular diseases at enroll of patients in the ACVA-AR and ACVA-FT registries

Таблица 3. Частота прогноз-модифицирующих медикаментозных назначений по поводу ССЗ на этапе включения больных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО

Группа ЛП и показания к их назначению	ОНМК-ЛД (n=511)	ОНМК-ПО (n=475)
Антигипертензивная терапия при АГ	71,8% (356 из 496)	78,8%* (349 из 443)
ИАПФ/БРА при ХСН	61,4% (232 из 378)	63,7% (202 из 317)
ИАПФ при ПИКС	40,4% (36 из 89)	45,5% (40 из 88)
β-АБ при ХСН	33,1% (125 из 378)	43,5%* (138 из 317)
β-АБ при ПИКС	38,2% (34 из 89)	37,5% (33 из 88)
Статины при ИБС	27,9% (107 из 384)	47,2%* (150 из 318)
Статины при ОНМК ^а	25,2% (129 из 511)	50,1%* (238 из 475)
Антикоагулянты при ФП	9,3% (10 из 107)	17,7% (25 из 141)
Антиагреганты при ИБС без ФП	54,3% (153 из 282)	65,6%* (122 из 186)
ИАПФ при ОНМК ^а	48,7% (249 из 511)	50,9% (242 из 475)
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	44,4% (1431 из 3225)	54,0%* (1539 из 2848)
*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД		
^а указана частота назначения для всех пациентов с ОНМК, включенных в регистры		
ИАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

поводу ССЗ, перенесенного ОНМК, у больных в регистре ОНМК-ЛД включала в себя в среднем 1,9 лекарственных препарата (ЛП), а в регистре ОНМК-ПО – 3,4 (т.е. в 1,8 раза больше). Однако, важно не столько число назначенных ЛП, сколько соответствие назначенной медикаментозной терапии клиническим рекомендациям.

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что у больных регистров ОНМК должны медикаментозные назначения по поводу ССЗ осуществлялись недостаточно часто, особенно, назначение антикоагулянтов при ФП, статинов при ИБС: 9,3% и 17,7%; 27,9% и 47,2%, соответственно. Важно отметить, что частота соблюдения должных показаний была выше в реги-

Table 4. The frequency of appointment of the prognosis-modifying cardiovascular drugs for patients from ACVA-AR and ACVA-FT registries at the stage of prospective observation

Таблица 4. Частота назначения по поводу ССЗ лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, больным регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО на этапе проспективного наблюдения

Группа ЛП и показания к их назначению	Регистр ОНМК-ЛД (n=263)	Регистр ОНМК-ПО (n=269)
Антигипертензивная терапия при АГ	93,4% (240 из 257)	90,6% (230 из 254)
ИАПФ/БРА при ХСН	69,4% (134 из 193)	73,0% (135 из 185)
ИАПФ при ПИКС	57,6% (19 из 33)	55,6% (20 из 36)
β-АБ при ХСН	33,2% (64 из 193)	33,0% (61 из 185)
β-АБ при ПИКС	39,4% (13 из 33)	25,0% (9 из 36)
Статины при ИБС	24,9% (49 из 97)	43,5% (74 из 170)
Статины ^а	21,3% (56 из 263)	47,6%* (128 из 269)
Антикоагулянты при ФП	12,5% (6 из 48)	16,7% (11 из 66)
Антиагреганты при ИБС без ФП	61,4% (94 из 153)	67,6% (75 из 111)
ИАПФ ^а	63,9% (168 из 263)	61,0% (164 из 269)
Средняя частота соблюдения обязательных показаний (%)	55,0% (843 из 1533)	57,4% (907 из 1581)
*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД		
^а указана частота назначения для всех пациентов с ОНМК		
ИАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, β-АБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		
Средняя длительность проспективного наблюдения после визита включения у больных регистра ОНМК-ЛД – 48 мес, регистра ОНМК-ПО – 24 мес		

стре ОНМК-ПО (54,0% по сравнению с 44,4%; p<0,0001), т.е. при меньшей давности перенесенного референсного ОНМК. В частности, в регистре ОНМК-ПО значимо выше была частота назначения антигипертензивной терапии (АГТ) при АГ, бета-адреноблокаторов (β-АБ) при ХСН, статинов как при ИБС, так и у всех включенных пациентов, а также антиагрегантов при ИБС без ФП (p<0,02).

За время наблюдения в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО умерло 147 (28,8%) и 163 (34,3%) пациентов, соответственно. Жизненный статус удалось

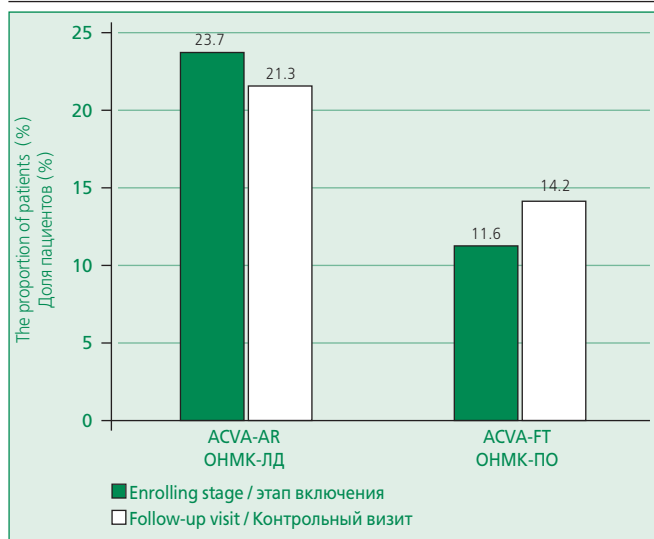


Figure 1. The proportion of patients in ACVA-AR and ACVA-FT registries using preferential drug coverage (in 2012-2014 and 2015-2017)

Рисунок 1. Доля пациентов в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, пользующихся льготным лекарственным обеспечением (в 2012-2014 гг. и 2015-2017 гг.)

выяснить в 96,9% и 98% случаев. Данные о принимаемой медикаментозной терапии удалось выяснить в 263 и 269 случаях (76% и 89% от выживших).

Различия в частоте соблюдения должных назначений ЛП в ходе проспективного наблюдения в регистрах ОНМК-ПО и ОНМК-ЛД (в среднем 2 и 4 года от визита включения до контакта) стали менее выраженными, при этом единственным сохранившимся статистически значимым различием была частота назначения статинов (47,6% и 21,3%; $p < 0,0001$). Средняя частота соблюдения всех анализируемых должных показаний существенно не отличалась: 57,4% и 55,0% ($p = 0,18$; табл. 4). Следует отметить, что за время наблюдения доля осуществления должных назначений ЛП значительно возросла как в регистре ОНМК-ЛД (с 44,4% до 55%; $p < 0,001$), так и в регистре ОНМК-ПО (с 54% до 57,4%; $p = 0,03$).

Доля пациентов, пользующихся системой льготного лекарственного обеспечения в регистре ОНМК-ЛД существенно не изменилась через 3 года наблюдения по сравнению с этапом включения. В регистре ОНМК-ПО данные показатели как на этапе включения, так и через 2 года наблюдения были, соответственно, в 2,0 и 1,5 раза меньше (рис. 1).

Обсуждение

В настоящей публикации представлены результаты исследования РЕГИОН – амбулаторных регистров ОНМК любой данности и первого обращения в поликлинику (регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО). Необходимо отметить, что по возрасту и полу значимых раз-

личий между пациентами в обоих регистрах не было, но у пациентов регистра ОНМК-ЛД статистически значимо чаще диагностировались АГ, ИБС, ХСН и ФП. Наличие АГ, ИБС и ХСН, а также выраженной кардиоваскулярной мультиморбидности у большинства пациентов является дополнительным подтверждением наличия у них очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, важно отметить достаточно высокую частоту ФП и МИ в анамнезе как факторов, существенно повышающих риск повторного ОНМК.

Следует отметить, что возрастные и гендерные характеристики больных, включенных в регистр РЕГИОН, были близки к таковым в пилотном этапе исследования РЕГИОН в г. Москве (госпитальный проспективный регистр больных, перенесших ОНМК) и недавно проведенном регистре ЛИС-2 [21, 13]. Частота повторного ОНМК в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО была достаточно высокой (14,1% и 17,5%), хотя и несколько меньше, чем в госпитальном регистре исследования РЕГИОН (26,7%) и в регистре ЛИС-2 (22,3%). Эти результаты в целом подтверждают данные ряда исследований о недостаточной эффективности вторичной профилактики ОНМК в различных регионах России [13-14, 17-20].

Частота наличия такого фактора риска развития ОНМК, как фибрилляция предсердий, зарегистрированная в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО (20,9% и 29,7%), оказалась весьма близкой к таковой в регистрах ЛИС-2 (26,8%) и в госпитальном регистре исследования РЕГИОН (30,5%). Этот факт отражает актуальность проблемы наличия ФП у больных, перенесших ОНМК, подчеркивает важность назначения антикоагулянтной терапии данной категории пациентов. Однако частота назначения антикоагулянтов больным с ФП была совершенно недостаточной как по данным нашего исследования (от 9,3% до 17,7%), так и в регистре ЛИС-2 (2,3% и 6%) и в госпитальном регистре исследования РЕГИОН (30% в стационаре и 12,5% в поликлинике до госпитализации).

За анализируемый период качество медикаментозного лечения хотя и повысилось, но недостаточно (в частности, по критерию доли осуществляемых прогностически значимых назначений от должного – лишь с 44%-54% до 55%-57%).

Резерв повышения качества лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОНМК, заключается в необходимости повышения соответствия клиническим рекомендациям частоты назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии у данной категории пациентов.

Принципиально важным фактором является диспансерное наблюдение в поликлинике пациентов, пе-

ренесших ОНМК. В регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО охват диспансерным наблюдением составил всего 35,0% и 31,8%, соответственно. Таким образом, актуальным является повышение охвата диспансерным наблюдением данной категории больных с целью повышения эффективности их лечения, профилактики повторных ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений.

Существенным негативным фактом является снижение в 1,5-2 раза за период 2-3 года доли пациентов, пользующихся льготными ЛП. Эти данные указывают на необходимость улучшения работы данной системы лекарственного обеспечения.

Заключение

Результаты исследования РЕГИОН (амбулаторные регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО) показали, что у большинства пациентов, перенесших ОНМК, имеются два и более ССЗ, в т.ч., выраженная кардиоваскулярная мультиморбидность (3-4 ССЗ). Качество медикаментозной терапии ССЗ, являющейся принципиально важным компонентом профилактики ОНМК, в поликлинике является недостаточным. Однако, сравнение данных, полученных в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, позволяет сделать вывод о том, что за период на-

блюдения 2-3 года качество лечения пациентов значительно улучшилось, хотя и в недостаточной степени. В частности, возросла частота назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии, соответствующей клиническим рекомендациям (в т.ч. статинов, ИАПФ, антиагрегантов, β -АБ, антикоагулянтов). Важными резервами повышения качества лечения больных, перенесших ОНМК, и профилактики у них сердечно-сосудистых осложнений является также повышение охвата диспансерным наблюдением, который был совершенно недостаточным (35,0% и 31,8%), оптимизация работы системы льготного лекарственного обеспечения.

Конфликт интересов. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Пфайзер. Компания Пфайзер не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Disclosures. The article was published with the financial support of the Pfizer company. Pfizer did not participate in the data acquisition and writing of the article. The opinion of the authors can not coincide with the opinion of the company.

References / Литература

- Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Demographic Yearbook of Russia (2017). Statistical collection. Moscow: Rosstat; 2018 (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2017). Статистический сборник. Москва: Росстат; 2018].
- Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832. doi:10.1161/STR.0000000000000046
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
- Boytsov S.A., Pogossova N.V., Drapkina O.M. et al. Cardiovascular prevention (2017). Russian national recommendations. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) [Бойцов С.А., Порогова Н.В., Дранкина О.М. и др. Кардиоваскулярная профилактика (2017). Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. doi:10.1161/STR.0000000000000098.
- Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43. doi:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
- Smith E.E., Saposnik G., Biesseet G.J. et al. Prevention of Stroke in Patients with Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e44-e7. doi:10.1161/STR.0000000000000116.
- Gierlotka M., Labuz-Roszak B., Wojtyniak B. et al. Early and One-Year Outcomes of Acute Stroke in the Industrial Region of Poland During the Decade 2006-2015: The Silesian Stroke Registry. *Neuro-epidemiology*. 2018;50:183-94. doi:10.1159/000487324.
- Amarencu P., Lavallée P.C., Monteiro T.L. et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2182-90. doi:10.1056/NEJMoa1802712.
- Ogawa H., Senoo K., An Y. et al. Clinical Features and Prognosis in Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: Comparing the Fushimi and Darlington AF Registries. *EBioMedicine*. 2017;18:199-203. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.022.
- Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Ginzburg M.L. et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
- Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan Region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;6:44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. Patients with atrial fibrillation and outcomes of cerebral infarction in those with treatment of warfarin versus no warfarin with references to CHA₂DS₂-VASc score, age and sex. A Swedish nationwide observational study with 48433 patients. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176846. doi:10.1371/journal.pone.0176846.
- Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4-10 (In Russ.) [Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая Медицина. 2018;21(1):4-10]. doi:10.17116/profmed20182114-10.
- Chugunova S.A., Nikolaeva T.Y., Kuzmina Z.M. et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal*. 2017;3:80-5 (In Russ.) [Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М. и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 г. Дальневосточный медицинский Журнал. 2017;3:80-5].
- Khutueva L.S., Efremov V.V. Clinical and epidemiological characteristics and stroke risk factors in Ingushetia. *New Technologies*. 2012;1:234-9 (In Russ.) [Хутиева Л.С., Ефремов В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска мозговых инсультов в республике Ингушетия. Новые Технологии. 2012;1:234-9].

19. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. et al. Evaluation of compliance with modern clinical recommendations of cardiovascular therapy aimed at improving outcomes in patients after a stroke (according to the LIS-2 registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52 (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):247-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
20. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. et al. Evaluation of the quality of therapy in the registries of acute cerebral circulation disorders. Foreign experience, the prospects of Russia. *Kardio-vaskul'naya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):81-6 (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка качества терапии в регистрах острого нарушения мозгового кровообращения. Зарубежный опыт, перспективы России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):81-6]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-81-86.
21. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование «РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):645-53]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
22. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Outpatient Prospective Register of Patients after Acute Stroke Part 2. (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):4-17 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Исследование «РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):4-17]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
23. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S. et al. Drug treatment of patients with the history of acute stroke: Data of the pilot phase of the outpatient registry "REGION". *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):346-56 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН» 2017;13(3):346-356]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-4-17.

About the Authors:

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

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

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

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

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

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

Alexander N. Kozminsky – MD, PhD, Assistant, Simulation Training Center, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Ksenia A. Moseichuk – MD, PhD, Assistant, Chair of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

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

Ekaterina A. Pravkina – MD, PhD, Cardiologist, Regional Clinical Cardiology Dispensary (Ryazan)

Elena Yu. Okshina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Egor V. Kudryashov – programmer, Laboratory of biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

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

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:

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

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

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

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

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, РязГМУ

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

Козминский Александр Николаевич – к.м.н., ассистент, центр симуляционного обучения, РязГМУ

Мосейчук Ксения Анатольевна – к.м.н., ассистент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, РязГМУ

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

Правкина Екатерина Алексеевна – к.м.н., врач-кардиолог, Областной клинический кардиологический диспансер (Рязань)

Окшина Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

Кудряшов Егор Викторович – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

Белова Екатерина Николаевна – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

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

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

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и риск развития рака легких – новые научные данные или очередной пример «псевдодоказательной» медицины?

Сергей Юрьевич Марцевич*

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

В статье оценивается качество анализа базы данных, приведшего к выводу о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента способствуют развитию рака легких. Отмечается, что анализ потенциального риска от приема этих препаратов возможен только при соотношении его с доказанным положительным влиянием этих препаратов на прогноз жизни у определенных категорий больных, в первую очередь, страдающих хронической сердечной недостаточностью и перенесших острый инфаркт миокарда. Обращается внимание на методические погрешности исследования, ставящие основной вывод анализа под сомнение.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск развития рака легких, сравнение наблюдательных и рандомизированных исследований, соотношение польза/риск.

Для цитирования: Марцевич С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и риск развития рака легких – новые научные данные или очередной пример «псевдодоказательной» медицины? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):887-890. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-887-890

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer – New Scientific Evidences or Another Example of “Pseudo-Evidence” Medicine?

Sergey Yu. Martsevich*

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

The quality of the database analysis that led to the conclusion that angiotensin converting enzyme inhibitors contribute to the development of lung cancer is analyzed. The author notes that the analysis of the potential risk from taking these drugs is possible only if it is related to the proven positive effect of these drugs on the prognosis of life in certain categories of patients, primarily with chronic heart failure and a history of acute myocardial infarction. Attention is drawn to the methodological errors of the study, putting the main conclusion of the analysis into question.

Keywords: angiotensin converting enzyme inhibitors, lung cancer risk, the comparing of observational and randomized studies, risk/benefit ratio.

For citation: Martsevich S.Y. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Lung Cancer – New Scientific Evidences or Another Example of “Pseudo-Evidence” Medicine? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):XXX-XXX. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-XXX-XXX

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

Введение

В течение многих веков своего развития клиническая медицина исповедовала известный принцип «прежде всего – не навреди» (*primum non nocere*). Этот принцип в значительной степени относится к лекарственным препаратам. По мере развития фармакологии и появления новых лекарственных препаратов он стал особенно актуален, поскольку многие из создававшихся лекарств, обладая очевидной эффективностью, одновременно давали и побочные действия (ПД), клиническая значимость которых зачастую превышала лечебный эффект. Целый ряд препаратов, активно использовавшихся в медицине, нередко давал

смертельно опасные побочные эффекты (например, препараты мышьяка, ртутные диуретики, некоторые представители сульфаниламидов) [1].

Актуальность выявления ПД лекарств несколько не уменьшилась в настоящее время. Практически все лекарственные препараты обладают целым рядом ПД, которые врач должен учитывать при назначении и уметь выявлять во время терапии. Необходимо отметить, однако, что не все ПД современных лекарств до конца изучены, особенно в тех случаях, когда терапия ими проводится длительно. Одновременно возникает и проблема методов выявления ПД, их надежности и доказанности. Нередко широко используемым препаратам приписывают ПД, не имеющие к ним никакого отношения, связано это, в первую очередь, с неадекватностью применяющихся методов их оценки. Нельзя

Received / Поступила: 28.11.2018

Accepted / Принята в печать: 29.11.2018

отрицать, что нередко кампании по выявлению тех или иных ПД у конкретных препаратов явно носят «заказной» характер и являются отражением конкурентной борьбы на фармацевтическом рынке.

Современные подходы к оценке побочных действий лекарств

В настоящей публикации делается попытка объективно оценить недавно появившиеся «сенсационные» данные об опасности применения такой группы препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Однако прежде чем рассматривать суть проблемы, необходимо кратко остановиться на современных подходах к оценке ПД вообще, уровне доказательств различных способов их регистрации.

С середины XX века активно происходил процесс совершенствования методов оценки эффективности и безопасности лекарств, причем, однозначный приоритет в оценке как основных, так и побочных действий лекарственных препаратов стали отдавать клиническим исследованиям, в первую очередь – контролируемым.

Созданные в кардиологии во второй половине XX века принципиально новые группы препаратов (бета-адреноблокаторы, ИАПФ, статины и ряд других) продемонстрировали не просто клиническую эффективность, а способность влиять на отдаленные исходы болезни, снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений и, в конечном счете, показатели смертности. Это их действие было доказано в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которые стали рассматриваться как «золотой стандарт» доказательной медицины. В этих же РКИ были выявлены и основные ПД этих препаратов, нашедшие отражение в инструкциях по их применению. В редких случаях такие РКИ давали результат, обратный ожидаемому: изучаемый препарат давал ПД чаще, чем желаемое действие, в таких случаях результат исследования рассматривали как отрицательный, и изучавшийся в РКИ препарат не попадал в клиническую практику [2].

Долгое время обсуждался (и продолжает обсуждаться) вопрос, всегда ли в РКИ могут быть выявлены все возможные ПД лекарственного препарата? Основными причинами таких сомнений называют следующие:

- 1) в РКИ включаются, как правило, специально отобранные («рафинированные») группы больных, которые не полностью соответствуют популяции больных, встречающихся в реальной клинической практике из-за недостаточной тяжести состояния или низкой частоты сопутствующих заболеваний;

- 2) РКИ ограничено определенными сроками наблюдения, ПД могут проявиться после окончания этого срока.

В связи с этим предлагается приоритет в выявлении ПД отдавать исследованиям наблюдательным, в том числе, крупным регистрам и базам данных, продолжающимся неограниченно долго и включающим всех, а не специально отобранных больных [3].

Действительно, можно назвать единичные случаи, когда в РКИ не были выявлены или не были достаточно оценены ПД, ставшие впоследствии причиной отзыва конкретных препаратов с рынка (например, мибефрадил, римонабант, омапатрилат). Однако следует заметить, что РКИ, проведенные с этими препаратами и ставшие основой для их рекомендации в клиническую практику, были ограничены и сроками их проведения, и количеством включенных в них больных.

Признавая справедливость претензий к РКИ, отметим, что разные РКИ сильно различаются между собой по типичности включаемых в них больных, тяжести их состояния, количеству, длительности наблюдения. В некоторые РКИ включаются больные с очень тяжелым течением болезни: так, в исследовании CONSENSUS, в котором изучали влияние эналаприла на смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), абсолютный риск смерти в течение 6 мес в группе плацебо составил 44% [4]. В недавно проведенном исследовании COMMANDER-HF среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной ХСН, получающих мощную современную лекарственную терапию, риск смерти в обеих группах составил около 22% [5]. Соответственно, трудно предъявить упрек к этим РКИ в том, что в них включались больные, отличающиеся от тех, что встречаются в реальной клинической практике.

Разные РКИ значительно отличаются между собой по степени так называемой коморбидности включаемых в них больных. Во многие РКИ не включаются больные с осложненным течением болезни или определенными сопутствующими заболеваниями. Но бывают и обратные примеры: в проведенном нами анализе было показано, что больные с фибрилляцией предсердий, включенные в исследование ROCKET-AF, почти полностью соответствовали «портрету» российского больного с данной аритмией, который был оценен с помощью анализа ряда отечественных регистров [6].

Очень различаются РКИ и по длительности наблюдения в них, многие РКИ по оценке эффекта ИАПФ продолжались достаточно длительно (PRROGRESS – 3,9 лет [7] HOPE – 4,5 лет [8], HYVET – 5 лет [9], SAVE – 42 мес [10]). Эти сроки представляются вполне достаточными для выявления отдаленных ПД изучаемых препаратов.

Все это говорит о том, что отмеченные выше ограничения свойственны далеко не всем РКИ, и что разные РКИ надо оценивать по-разному в отношении

представительности участвовавших в них больных, их коморбидности, сроков наблюдения.

Что касается сравнения способности РКИ и наблюдательных исследований выявлять ПД и устанавливать их связь с конкретным препаратом, то придется согласиться, что контроль за безопасностью терапии, приверженностью к приему препарата в РКИ несравненно выше, чем в наблюдательных исследованиях.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Резюмируя сказанное выше, можно заключить, что грамотно выполненные РКИ, включившие достаточное количество больных, максимально соответствующих тем, что встречаются в реальной клинической практике, имеющие достаточные сроки наблюдения, способны выявлять типичные ПД лекарств, как быстро возникающие, так и отдаленные.

Если в качестве примера рассмотреть ИАПФ, то трудно отрицать, что с ними было проведено достаточное количество РКИ, удовлетворяющих названным выше критериям, многие из которых были процитированы выше. Был проведен также целый ряд мета-анализов РКИ, подтвердивший эффективность и безопасность этих препаратов [11], поэтому представляется крайне маловероятным выявить у этой группы препаратов какие-то неизвестные ранее ПД.

Попытаемся с позиций, изложенных выше, оценить научную и практическую ценность недавно опубликованного исследования [12], делающего вывод о повышенном риске развития рака легкого у больных, длительно получающих ИАПФ, особенно у тех, которые принимали эти препараты более 10 лет. К сожалению, выводы, сделанные в этом исследовании, уже начали будоражить медицинскую общественность (см., например, [13]), а проникнув и в широкую прессу, стали вызывать понятную обеспокоенность больных.

Первое, о чем надо было бы упомянуть – насколько грамотно поставлен вопрос о безопасности ИАПФ. Как известно, ИАПФ – группа препаратов, эффективность которых в отношении положительного влияния на отдаленные исходы заболевания была доказана в большом числе РКИ, в первую очередь, у больных с ХСН и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, а также у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [4, 8, 10]. Не следует забывать, что влияние этих препаратов на показатели смертности было доказано и в масштабах популяции. Известный анализ продемонстрировал, что ИАПФ (наряду со статинами и бета-адреноблокаторами) внесли весомый вклад в снижение смертности населения от ИБС в США [14]. Даже если поверить в достоверность результатов исследования M.B. Hicks и соавт. (а сделать это достаточно трудно по причинам, указанным ниже), то можно

предположить, что от рака через 10 и более лет умирали те больные, которые благодаря применению ИАПФ избежали смерти от последствий ИБС, острого инфаркта миокарда и ХСН в более ранний период. Вот почему критики исследования M.B. Hicks и соавт. [15] призывают соотнести вероятность спасения жизни от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с риском умереть от рака легких.

Анализируя надежность данных самого исследования M.B. Hicks и соавт., необходимо отметить следующее: это исследование было чисто наблюдательным и использовало крупную базу данных. Эта база данных не имела статуса регистра, который, также являясь наблюдательным исследованием, как правило, заранее ставит определенную цель исследования, и уровень доказательности которого существенно выше [16]. При знакомстве с упомянутой базой данных видно, что она не дает возможности зарегистрировать факт смерти больного (фиксирует только заболеваемость) и, следовательно, делает неразрешимой оценку соотношения польза/риск, о которой говорилось выше.

Что же касается качества анализа, проведенного внутри упомянутой базы данных, то очевидно, несмотря на использование современных методов контроля за факторами помех [17], вопреки утверждению авторов, им не удалось избежать влияния искажающих факторов и получить одинаковые группы, получавшие ИАПФ и препараты сравнения. Об этом четко свидетельствуют данные таблицы, из которой следует, что частота назначения статинов значительно различалась в разных подгруппах: она была наибольшей у больных, получавших ИАПФ (35,3%), значительно меньшей у больных, которым назначались антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) – 25,5%, и еще меньшей у остальных больных (11,4%). Понятно, что дело не столько в различиях в частоте назначения статинов, сколько в том, что этот показатель косвенно свидетельствует о различиях в тяжести состояния больных, их сердечно-сосудистом риске.

Наконец, нельзя не упомянуть и о том, что данные анализа M.B. Hicks et al. входят в противоречие с анализом риска рака легких на фоне терапии ИАПФ и АРА, выполненном FDA [18]. В этом анализе было показано, во-первых, что по данным исследования PARADIGM (где напрямую ИАПФ сравнивали с комплексным препаратом, содержащим АРА и неприлизин) различий в частоте рака легких, зарегистрированной на фоне применения этих групп препаратов, не было. Во-вторых, здесь же был проведен мета-анализ РКИ, где использовались ИАПФ и АРА, который показал, что АРА (а не ИАПФ) несколько увеличивают риск рака легких (на 24%). Надо сказать, что о возможности АРА вызывать рак сообщалось и ранее [19].

Заключение

Таким образом, с нашей точки зрения способ доказательства «нового» ПД ИАПФ страдает явными методическими дефектами и не может рассматриваться с позиций доказательной медицины как внушающий доверие. Кроме того, он противоречит колоссальному опыту использования этих препаратов, как в РКИ, так и в реальной клинической практике. Соответственно, нет оснований каким-либо образом менять практику

применения ИАПФ, которые, будем надеяться, спасут от сердечно-сосудистых катастроф еще многие сотни тысяч жизней.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. The author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Avorn J. Two Centuries of Assessing Drug Risks. *New Engl J Med.* 2012;367;3:193-7. doi:10.1056/NEJMp1206652.
2. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22. doi:10.1056/NEJMoa0706628.
3. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008;17:200-8. doi:10.1002/pds.1471.
4. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
5. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M. et al. COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848.
6. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Zakharova N.A., Lukyanov M.M. New oral anticoagulants: can the results of international controlled studies with these drugs be transferred to Russian patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(5):48-52 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(5):48-52].
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
8. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
9. 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.
10. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77. doi:10.1056/NEJM199209033271001.
11. Savarese G., Costanzo P., Cleland J. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:131-42. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.
12. Hicks M.B., Filion K.B., Yin H. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4209. doi:10.1136/bmj.k4209.
13. ACE inhibitors can increase the risk of cancer. *Medicine news.* Russian Medical Journal. [cited by Nov 20, 2018]. Available at: <https://www.rmj.ru/news/ingibitory-apf-mogut-povysit-risk-vozniknoveniya-raka/>. [Ингибиторы АПФ могут повысить риск возникновения рака. Новости медицины. Российский Медицинский Журнал. [цитировано 20.11.2018]. Доступно на: <https://www.rmj.ru/news/ingibitory-apf-mogut-povysit-risk-vozniknoveniya-raka/>].
14. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388-98. doi:10.1056/NEJMsa053935.
15. Cronin-Fenton D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and lung cancer. Any extra risk must be balanced against the mortality benefits of ACE use. *BMJ.* 2018;363:k4337. doi:10.1136/bmj.k4337.
16. Glicklich R.E., Dreyer N.A., Leavy M.B. eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide.* 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014
17. Danaei G., Tavakkoli M., Herman M.A. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. *Am J Epidemiol.* 2012;175:250-62. doi:10.1093/aje/kwr301.
18. Center for drug evaluation and research. Application number: 207620Orig1s000. MEDICAL REVIEW(S) [cited by Nov 20, 2018]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf.
19. Sipahi I., Debanne S.M., Rowland D.Y. et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):627-36. doi:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
20. D'Agostino R.B. Tutorial in biostatistics propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statist Med.* 1998;17:2265-81.

About the Author:

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

Сведения об авторе:

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

Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ)

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Владимировна Лукина^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Надежда Анатольевна Дмитриева¹,
Светлана Владимировна Благодатских¹, Ольга Викторовна Лерман¹,
Татьяна Александровна Гомова², Сергей Ильич Дроздецкий³,
Виталий Викентьевич Скибицкий⁴, Евгений Анатольевич Кудряшов⁴,
Никита Филиппович Пучиньян⁵

от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ

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

² Тульская областная клиническая больница
Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

³ Приволжский исследовательский медицинский университет
Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10

⁴ Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Рабочая группа наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. **Краснодар:** Скибицкий А.В.;
Москва: Воронина В.П., Зеленова Т.И., Сладкова Т.А.; **Нижний Новгород:** Пацельт Е.А., Храмушев Н.Ю.;
Саратов: Алексеева В.В., Лазарева Е.В.; **Тула:** Алексеева А.И., Барабанова Т.Ю., Зотова А.С.,
Коломейцева Т.М., Приходько Т.Н.

Цель. Изучить в условиях рутинной клинической практики приверженность к терапии воспроизведенными препаратами статинов, назначаемых пациентам с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), возможное влияние образовательного тренинга врачей на соблюдение клинических рекомендаций (КР) и изменение приверженности пациентов к лечению.

Материал и методы. Исследование было проспективным, с проведением образовательного тренинга для врачей по основным положениям действующих КР до начала программы; включало 3 визита в течение 12 нед: визит включения (В0), визиты через 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3). Всем пациентам был рекомендован прием воспроизведенного аторвастатина или розувастатина. Для оценки приверженности применялись врачебный опрос (все визиты), оригинальная анкета по оценке потенциальной и фактической приверженности к приему статинов, причин неприверженности, и 8-вопросный тест Мориски-Грина (МГ) (визиты В0 и В3) для определения общей приверженности к лекарственному лечению. Приверженными считались больные, начавшие прием препарата согласно врачебным рекомендациям (ВР) и продолжавшие его в течение исследования; частично неприверженными – начавшие, но прекратившие прием препарата в течение 12 нед; неприверженными – отказавшиеся от приема рекомендованного статина. Оценивались назначаемые дозировки статинов и врачебная тактика в титрации доз, а также достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Результаты. Из 298 человек, имеющих показания к приему статинов, в начале исследования 112 (37,5%) эти препараты не принимали. Согласно данным врачебного опроса во время В0 286 (96%) пациентов были потенциально привержены к выполнению ВР; во время В3 262 (88%) пациента оказались приверженными лечению статинами, 34 человека – частично, 1 – не привержен, 1 – выбыл сразу после В0. По оригинальному опроснику потенциальная приверженность была оценена у 281 пациента: 244 (86,8%) были потенциально привержены, 37 (13,2%) – частично не привержены. Во время В3 из 294 заполнивших анкету приверженными оказались 260 (88,5%) пациентов, 26 (8,8%) – частично не привержены; 8 (2,7%) – не привержены. Опросники Мориски-Грина заполнили 292 пациента: во время В0 приверженными к лечению были 106 человек (36,3%), неприверженными – 186 пациента (63,7%). К В3 отмечено повышение общей приверженности: приверженными оказались 159 человек (54,5%), а неприверженными – 133 (45,5%). Липидный профиль был проанализирован у 231 пациента во время В1 и у 285 – во время В3. Целевой уровень ХС ЛПНП к В1 достигли 47 (20,3%) человек, а 184 (79,7%) – нет. Титрация дозы была выполнена у 56 пациентов. К В3 121 (42,4%) человек достигли целевого уровня ХС ЛПНП, а 164 – нет. У 21 пациента результаты анализа липидного профиля были интерпретированы ошибочно.

Заключение. Результаты врачебного опроса и оригинальной анкеты по оценке приверженности преимущественно совпадали. Тест Мориски-Грина не точно отражает приверженность больных к приему определенного препарата. Выявлена клиническая инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевых уровней ХС ЛПНП, ошибочная трактовка уровня ХС ЛПНП. Образовательные тренинги для врачей положительно влияли на выполнение КР, а также способствовали повышению приверженности пациентов к ВР.

Ключевые слова: приверженность лечению, анкетирование, риск сердечно-сосудистых осложнений, воспроизведенные статины, розувастатин, аторвастатин, врачебные рекомендации.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Благодатских С.В., Лерман О.В., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Пучиньян Н.Ф. от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):891-900. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900

Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study)

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Lukina^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Nadezhda A. Dmitrieva¹, Svetlana V. Blagodatskikh¹, Olga V. Lerman¹, Tatyana A. Gomova², Sergey I. Drozdetsky³, Vitaly V. Skibitskiy⁴, Evgeniy A. Kudryashov⁴, Nikita F. Puchinyan⁵, on behalf of the working group of the observational study PRIORITY

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

²Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

³Volga Research Medical University. Minina pl. 10, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

⁴Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

⁵Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Working Group of the Observation Program PRIORITY. **Krasnodar:** Skibitskiy A.V.; **Moscow:** Voronina V.P., Zelenova T.I., Sladkova T.A.; **Nizhny Novgorod:** Patselt E.A., Khramushev N.Y.; **Saratov:** Alekseeva V.V., Lazareva E.V.; **Tula:** Alekseeva A.I., Barabanova T.Y., Zotova A.S., Kolomeitseva T.M., Prikhodko T.N.

Aim. To study adherence to treatment with generic statins prescribed to patients with high and very high cardiovascular risk in routine clinical practice, as well as the possible impact of educational training of doctors on compliance with clinical guidelines and changes in patient adherence to treatment.

Material and methods. The study was prospective, with educational training for physicians on the main provisions of current clinical guidelines prior to the program. It included 3 visits over 12 weeks: inclusion visit (V0), and visits after 1 and 3 months of follow-up (V1 and V3). The use of generic atorvastatin or rosuvastatin was recommended for all patients. To assess adherence the following surveys were used: medical survey (all visits), the original questionnaire to assess the potential and the actual commitment to taking statins and the causes of non-adherence, and the Morisky-Green 8-question test (visits V0 and V3) to evaluate overall adherence to drug treatment. The patients who started the drug taking according to the medical recommendations and continued it during the study were considered as adherents. Patients who started but stopped taking the drug for 12 weeks were considered as partially non-adherent. Patients who refused to take the recommended statin were considered as non-adherents. The prescribed doses of statins and medical tactics in the titration of doses, as well as the achievement of the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) were evaluated.

Results. 112 (37.5%) of the 298 patients with baseline indications for taking statins did not take these drugs. According to the medical survey at V0 a total of 286 (96%) patients were potential adherents to medical recommendations; at V3 262 (88%) patients were adherent to statin treatment; 34 patients were partially non-adherent, 1 – was non-adherent, and 1 – dropped out of the study immediately after V0. According to the original questionnaire, potential adherence was assessed in 281 patients: 244 (86.8%) were potentially adherent, 37 (13.2%) – partially non-adherent. At V3, out of 294 patients who filled in the original questionnaire, 260 (88.5%) were adherent, 26 (8.8%) – partly non-adherent, 8 (2.7%) – non-adherent. The Morisky-Green questionnaire was filled in by 292 patients: at V0, 106 patients (36.3%) had treatment adherence, non-adherence – 186 patients (63.7%). By V3, an increase in total adherence was found: 159 patients (54.5%) were adherent, and 133 (45.5%) – non-adherent. The lipid profile was evaluated in 231 patients in V1 and in 285 ones – in V3. The target LDL cholesterol level was reached by V1 in 47 (20.3%) patients, and in 184 (79.7%) patients – was not. Dose titration occurred in 56 patients. By V3, 121 (42.4%) patients reached the target level of LDL cholesterol, and 164 – did not. The results of the lipid profile analysis were erroneously interpreted in 21 patients.

Conclusion The results of the medical survey and the original questionnaire for assessing adherence predominantly coincided. The Morisky-Green test does not accurately reflect patients' commitment to taking a particular drug. Clinical inertness of doctors in the titration of statin doses and achievement of target LDL cholesterol levels were found as well as erroneous interpretation of the LDL cholesterol level. Educational trainings for doctors had a positive effect on the implementation of clinical guidelines, and also contributed to increasing patient adherence to medical recommendations.

Keywords: treatment adherence, the questioning, risk of cardiovascular complications, generic statins, rosuvastatin, atorvastatin, medical recommendations.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Blagodatskikh S.V., Lerman O.V., Gomova T.A., Drozdetsky S.I., Skibitskiy V.V., Kudryashov E.A., Puchinyan N.F., on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):891-900. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900

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

Received / Поступила: 26.11.2018

Accepted / Принята в печать: 30.11.2018

Необходимость назначения гиполипидемических препаратов пациентам высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и достижения у них целевых значений показателей липидного спектра подтверждено убедительными доказательствами самого высокого уровня [1,2]. Тем не менее, гиполипидемическая терапия является одним

из наиболее уязвимых звеньев в лечении пациентов с атеросклеротическими заболеваниями высокого и очень высокого риска ССО.

Несмотря на то, что ситуация с назначением терапии статинами за последнее десятилетие улучшилась, эти показатели широко варьируют и нередко остаются на достаточно низком уровне. Так, по данным россий-

ских регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) статины были назначены менее 2% больных, перенесших мозговой инсульт, только в 5-14% случаев пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) до госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), в 17,8% случаев – больным с ССЗ и гиперхолестеринемией (ГХС) [3-6].

Частота достижения целевых уровней показателей липидного спектра по данным наблюдательных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики, еще ниже: в среднем целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) достигают 15-30% пациентов, принимающих статины [7,8].

Важной составляющей, объясняющей уязвимость проблемы эффективной терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО, является неудовлетворительная приверженность к лечению. Как правило, многие атеросклеротические заболевания до развития осложнений протекают мало- или бессимптомно, эффект статинов субъективно не ощущается, а терапия требует неограниченно долгого приема этих препаратов. Все это не способствует продолжительному следованию врачебным рекомендациям (ВР) в отношении приема статинов, т.е. хорошей приверженности к лечению данными препаратами.

ПРИОРИТЕТ – наблюдательная программа о ПРИменении пациентами гипОлипидемических пРепаратов Из группы сТатинов (аторвастатина и розувастатина), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ИБС и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Целью представленного подисследования программы ПРИОРИТЕТ было изучение приверженности к терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, назначенных в условиях реальной клинической практики, а также возможного влияния образовательного тренинга для врачей по основным положениям клинических рекомендаций (КР) на приверженность как врачей в соблюдении КР по гиполипидемической терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО, так и больных – к лечению статинами.

Материал и методы

Программа ПРИОРИТЕТ – открытое проспективное наблюдательное исследование – проводилась в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 5 российских городов: Москвы, Тулы, Нижнего Новгорода, Саратова и Краснодара.

Решение о назначении пациенту определенного лечения соответствовало рутинной клинической прак-

тике и было четко отделено от решения о включении пациента в наблюдательную программу.

Главной особенностью данного проспективного исследования было проведение образовательного тренинга для врачей координаторами исследования (сотрудниками кафедр и подразделений научно-исследовательских центров/институтов). В программу тренингов входило рассмотрение основных положений действующих на момент исследования КР [9], особое внимание уделялось важности достижения целевых значений ХС ЛПНП как основного показателя эффективности проводимой гиполипидемической терапии, значимости информирования пациентов высокого и очень высокого риска ССО о необходимости приема статинов (с целью повышения приверженности к лечению).

В исследование включались совершеннолетние пациенты, подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании, у которых был определен высокий или очень высокий риск ССО в связи с наличием ИБС; других атеросклеротических заболеваний [перенесенный мозговой инсульт (МИ) в анамнезе, атеросклеротические стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА) и др.], а также пациенты, имеющие суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ более 5% [обусловленный наличием выраженной ГХС, сахарного диабета (СД) 2 типа и др.]. Критериями исключения были наличие у пациента противопоказаний к приему статинов (согласно инструкции к препаратам), в том числе, непереносимость аторвастатина и розувастатина, участие больного в программе дополнительного лекарственного (льготного) обеспечения (ДЛО), наличие декомпенсированных хронических заболеваний; беременность, лактация, несоблюдение надежных контрацептивных методов женщинами детородного возраста.

Для терапии пациентам был рекомендован один из воспроизведенных препаратов статинов компании ОАО «ОЗОН» – аторвастатин (Новостат) или розувастатин (Ро-статин) – препараты, производимые в соответствии с правилами Надлежащей производственной практики (GMP, Good Manufacturing Practice), с подтвержденной биоэквивалентностью оригинальным статинам, доступные по стоимости для самостоятельного приобретения пациентами. Врачом давались рекомендации по приему препарата аторвастатина или розувастатина с учетом исходной терапии и рутинной клинической практики, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению выбранного воспроизведенного препарата.

Участие в программе ПРИОРИТЕТ включало 3 визита в течение 12 нед: визит включения (В0), визиты 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3, соответственно). Во время В0 в рамках рутинной клинической практики

проводился сбор данных анамнеза, социально-демографических сведений, исходная оценка уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ряда биохимических показателей крови: ХС ЛПНП, аспартат- и аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа; оценка соответствия всем критериям включения и отсутствия критериев исключения. Во время В1 и В3 анализировалось достижение целевого уровня ХС ЛПНП, выполнение титрации дозы статина при необходимости, сбор данных о безопасности статинов.

Для оценки приверженности применялись 1) врачебный опрос (все визиты), результаты которого вносились в соответствующие разделы регистрационной карты исследования, 2) оригинальная анкета по оценке потенциальной и фактической приверженности, сведений о предшествующей гиполипидемической терапии, причин неприверженности; 3) 8-ми вопросный тест Мориски-Грина (МГ) (визиты В0 и В3), позволяющий оценить общую поведенческую реакцию в отношении лекарственной терапии – общую приверженность к терапии. Согласно авторскому ключу к тесту МГ за каждый положительный ответ начисляется 1 балл, результат в 0 баллов свидетельствует о высокой (полной) приверженности к лечению; 1-2 балла – о частичной неприверженности, а более 3 баллов – о неприверженности пациента [10, 11].

Данные, полученные в программе ПРИОРИТЕТ, обрабатывались при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Количественные переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$); при распределении, отличном от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$). Качественные переменные описаны в виде долей (в процентах). Сравнительный анализ количественных данных выполнялся с помощью критерия Манна-Уитни, а качественных – с помощью критерия χ^2 и z-критерия для сравнения долей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В исследовании приняли участие 298 пациентов: 143 женщины и 155 мужчин, возраст больных – $62,5 \pm 9,2$ года. Женщины, включенные в наблюдательную программу, были старше мужчин (возраст $64,6 \pm 8,6$ лет против $60,5 \pm 9,3$ лет), для них было характерно более высокое значение индекса массы тела (ИМТ; $p < 0,05$). Различия по уровню систолического и диастолического АД (САД и ДАД) между женщинами и мужчинами были статистически не значимы, выявленное различие по величине ЧСС было клинически не значимо.

Из 298 пациентов, включенных в программу ПРИОРИТЕТ, большинство – 218 (73,2%) человек никогда не курили, 51 (17,1%) – были курильщиками, 29 человек (9,7%) отказались от курения. Половина больных (50%) имели отягощенную по ССЗ наследственность, почти у каждого пятого (18,8%) сведений о наследственности не было.

Подавляющее большинство пациентов (85,2%) наблюдались в поликлинике по месту жительства, из них 117 (39,3%) человек посещали врачей поликлиники с регулярностью 1 раз в полгода. Каждый четвертый пациент (27,2%) посещал врача только при необходимости.

Результаты

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, имели показания к приему статинов, однако 112 (37,5%) из них к моменту включения в программу эти препараты не принимали. Только у 13 человек (4,4%) был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП. У 285 человек на момент включения в исследование целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был (рис. 1).

Данные о дозах аторвастатина и розувастатина во время В0 ($n=298$) и В3 ($n=262$ – приверженные к лечению пациенты) представлены на рис. 2 и 3. Отмечается, что в начале исследования аторвастатин назначался пациентам преимущественно в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут, а розувастатин – в дозах 10 мг/сут и 20 мг/сут. К моменту завершения программы значительно выросла доля пациентов, принимающих статины в максимальных дозировках. Число больных, принимавших аторвастатин в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут, было приблизительно одинаковым, розувастатин большинство пациентов принимали в дозе 20 мг/сут (рис. 2 и 3).

Анализ эффективности терапии статинами

При анализе эффективности лечения препаратами розувастатина и аторвастатина в рамках программы ПРИОРИТЕТ через 1 мес наблюдения было выявлено, что целевого уровня ХС ЛПНП достигли 47 (20,3%) человек, а 184 (79,7%) – не достигли (анализ липидного спектра был выполнен у 231 пациентов). Врачи отметили достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 67 пациентов. Тем не менее, титрация доз розувастатина и аторвастатина была выполнена только у 56 больных. К визиту В3 из 295 человек параметры липидного профиля были оценены у 285: 121 (42,5%) человек достиг целевого уровня ХС ЛПНП, а 164 (57,5%) – нет (рис. 4). По мнению врачей целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 142 пациентов (у 125 пациентов с очень высоким риском ССО, и у 17 больных высокого риска ССО). Причем, если у 24 (9,3%) больных очень высокого риска ССО достижение целевого уровня ХС

ЛПНП было переоценено (ХС ЛПНП был выше установленного КР значения), то у 3 (10,7%) больных высокого риска ССО – недооценено, а на самом деле целевой уровень ХС ЛПНП у них был достигнут. Таким образом, у 27 (9,5%) пациентов интерпретация па-

раметров липидного профиля и оценка достижения целевого уровня ХС ЛПНП была выполнена ошибочно. Особое внимание обращает на себя тот факт, что более половины всех больных (57,5%) через 12 нед терапии так и не достигли целевого уровня ХС ЛПНП.

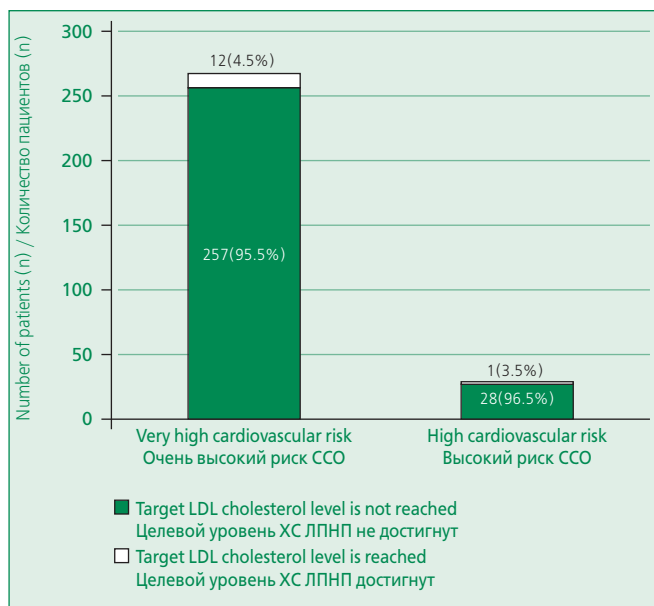


Figure 1. Achieving the target level of LDL cholesterol in groups of patients with high and very high cardiovascular risk during visit V0 (n=298)

Рисунок 1. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в группах пациентов с высоким и очень высоким риском ССО во время визита V0 (n=298)

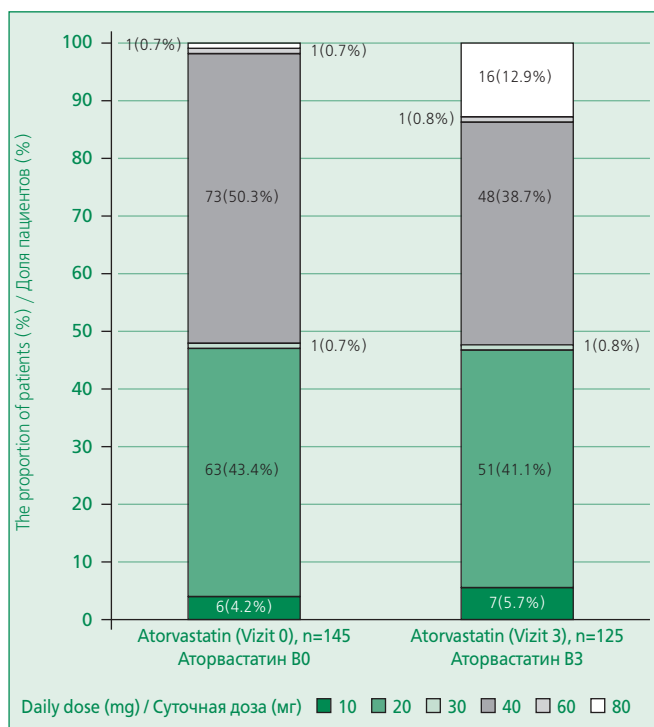


Figure 2. Atorvastatin daily doses (visits V0 and V3)
Рисунок 2. Дозы аторвастатина (визиты B0 и B3)

Анализ приверженности пациентов к врачебным рекомендациям

Из 298 пациентов, включенных в программу, через 1 мес наблюдения 1 пациентка выбыла, 13 человек не начали принимать рекомендованный статин, 7 больных, начав прием, по разным причинам прекратили его. Приверженных пациентов на данном этапе наблюдения было 277 человек. Через 3 мес наблюдения из исследования выбыло еще 2 пациента, начавших прием рекомендованного препарата, 25 человек прекратили прием рекомендованного статина, а из 13 больных, отказавшихся начать прием препарата, 12 все-таки стали принимать его; 1 так и не начал лечение статинами, 262 пациента продолжали оставаться приверженными ВР (рис. 5).

Таким образом, к моменту завершения наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ из исследования было 3 человека (об 1 пациентке сведений получить не удалось, 2 пациента фактически были непривержены частично, т.к. начали принимать рекомендованный статин), еще 32 человека были также частично неприверженными (начав прием препарата, прекратили его в течение 3 мес наблюдения), 1 пациент оказался абсолютно неприверженным к ВР (в принципе

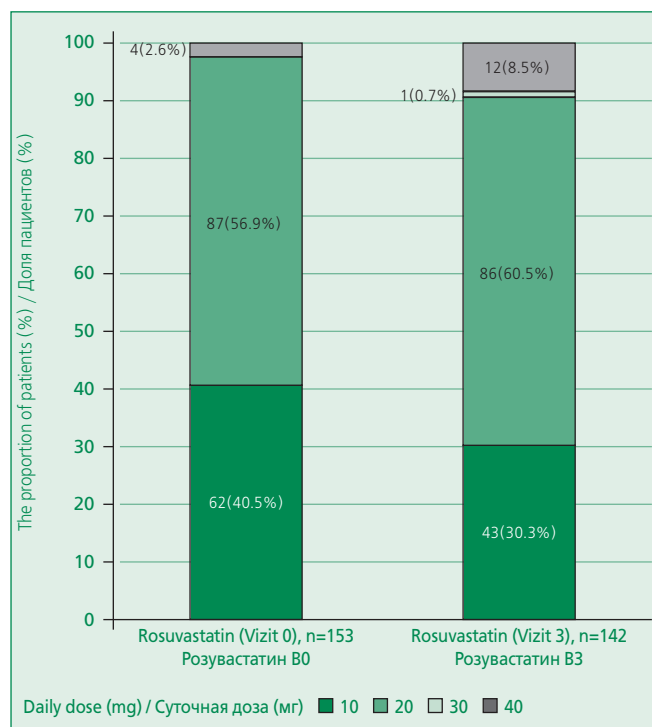


Figure 3. Daily doses of rosuvastatin (visits V0 and V3)
Рисунок 3. Дозы розувастатина (визиты B0 и B3)

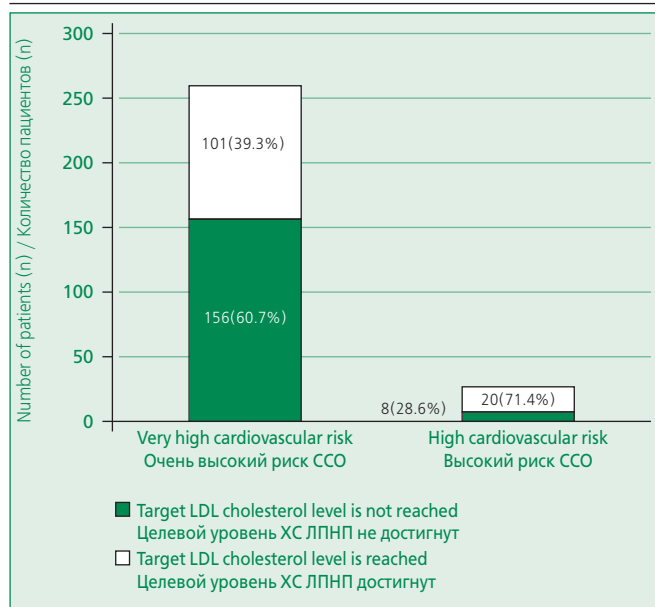


Figure 4. Achieving the target level of LDL cholesterol in groups of patients with high and very high cardiovascular risk during visit V3 (n=285)

Рисунок 4. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в группах пациентов с высоким и очень высоким риском ССО во время визита В3

отказался принимать статин), 262 пациента были привержены к лечению, однако из них 12 человек можно выделить в отдельную подгруппу – частично приверженных, т.к. изначально они отказались от лечения рекомендованным препаратом, а с В1 все-таки начали его принимать.

Анализ регистрационных карт исследования продемонстрировал, что неприверженными к ВР оказались 36 человек (12%), а 262 пациента (88%) принимали рекомендованные препараты статинов, т.е. были привержены ВР.

Из 281 ответившего на вопрос оригинальной анкеты об отношении к приему назначенного во время В0 статина большинство участников исследования высказали твердое намерение приобрести и начать прием рекомендованного препарата (были потенциально привержены), а остальные из ответивших выразили склонность начать назначенное лечение, хотя и не 100-процентную; 17 пациентов не дали ответа на данный вопрос.

Через 3 мес наблюдения ответы на вопросы оригинальной анкеты дали 294 человека: прием рекомендованного статина начали 286 человек, однако некоторые из них прекратили его на разных этапах наблюдения (частично неприверженные), а остальные продолжили (приверженные) пациентов. Пациенты, так и не начавшие прием назначенного препарата, считались фактически неприверженными (рис. 6).

Следует отметить, что по предложенному авторами ключу к 8-вопросной версии теста МГ, приверженными во время В1 было всего 4 человека; во время В3 набравших 0 баллов не оказалось вовсе. В связи с этим было решено объединить группы частично приверженных (1-2 балла по тесту МГ) и приверженных (0 баллов) больных в одну – приверженные пациенты. По результатам теста через 3 мес наблюдения отмечена положительная динамика общей приверженности па-

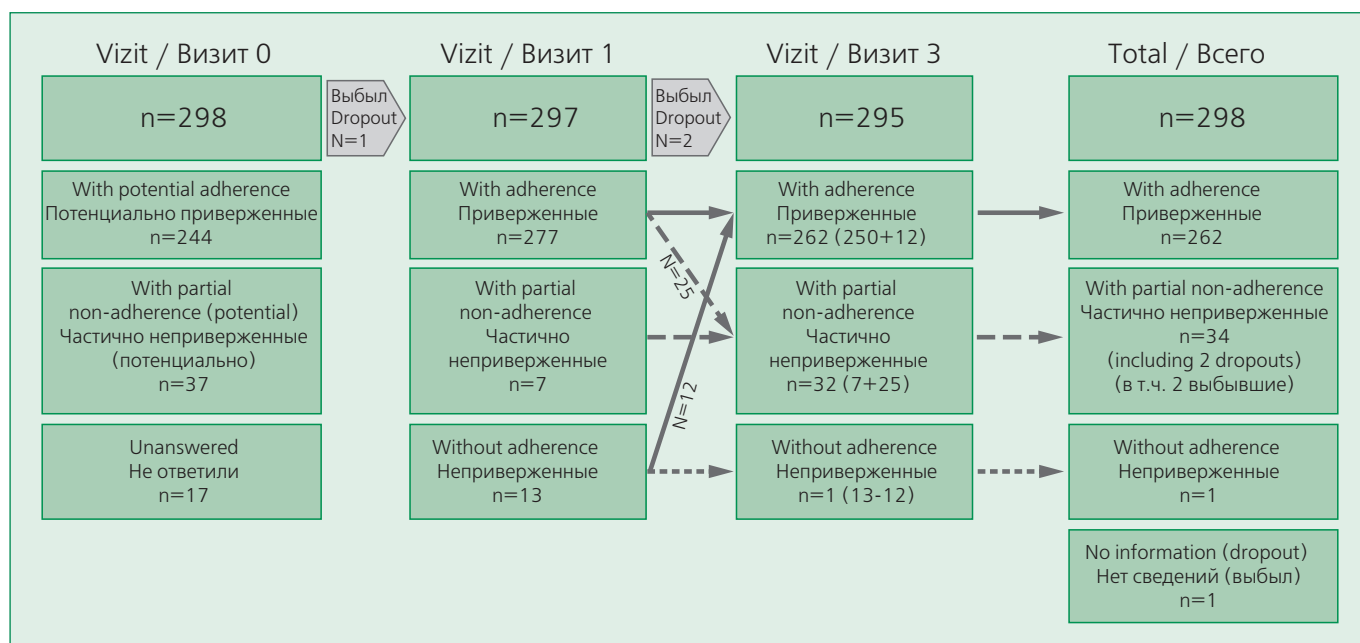


Figure 5. Change in groups of patients with different adherence within 12 weeks of observation (visits V0-V1-V3)

Рисунок 5. Схема «движения» пациентов в группах с различной приверженностью за 12 нед наблюдения (визиты В0-В1-В3)

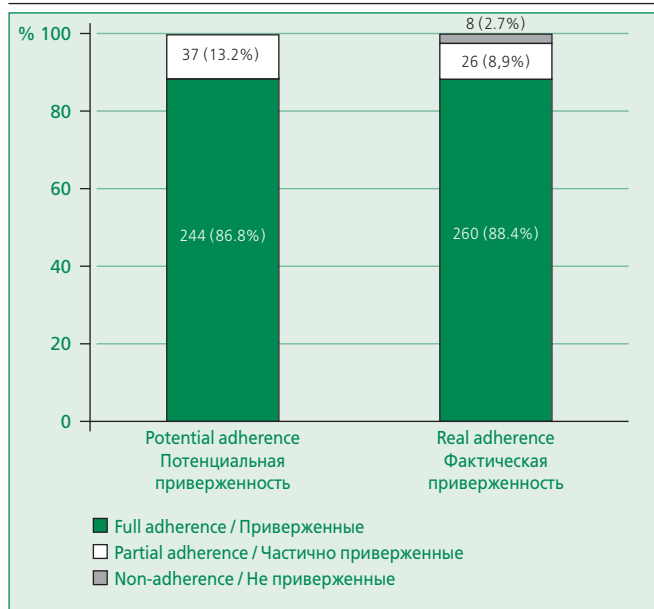


Figure 6. Patient adherence on the results of the survey during V1 (potential) and V3 (actual)

Рисунок 6. Приверженность пациентов по результатам анкетирования во время В0 (потенциальная) и В3 (фактическая)



Figure 7. Change in overall adherence (Morisky-Green test) after 12 weeks of observation

Рисунок 7. Динамика общей приверженности (тест МГ) через 12 нед наблюдения

циентов по сравнению с В0 (рис. 7). Статистически значимых различий в приверженности к лечению между пациентами, принимающими препарат аторвастатина или розувастатина, выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди основных причин отказа от начала лечения назначенным препаратом фигурировали отсутствие препаратов в аптечной сети и, в меньшей степени, полипрагмазия.

Наиболее частыми причинами прекращения недавно начатого лечения (по результатам опроса пациентов лечащими врачами во время визита В1) назывались, главным образом, прием других статинов, а также опасение НЯ и нежелание принимать лекарственные препараты в принципе.

Согласно данным врачебного опроса во время визита В3 (через 3 мес наблюдения) основными причинами неприверженности к рекомендованному препарату (главным образом, прекращения начатого приема статина) являлись прием другого препарата, опасение нежелательных явлений (НЯ) и принципиальное нежелание пациента длительно продолжать лекарственную терапию. Такие же причины, к которым еще добавились полипрагмазия и отсутствие видимого эффекта действия лекарств, пациенты указали в ответах на вопросы оригинальной анкеты во время В3.

Обсуждение

Отсутствие метода золотого стандарта в диагностике приверженности пациентов к лечению обосновывает

продолжающуюся апробацию и сравнение доступных диагностических методик. В рутинной клинической практике наиболее популярны и удобны методы устного (интервью) и письменного (анкетирование) опроса больных [12,13]. Полученные в программе ПРИОРИТЕТ данные демонстрируют, что методы врачебного опроса и анкетирования пациентов при помощи заполняемых самостоятельно оригинальных опросников по диагностике потенциальной и фактической приверженности, определению ведущих причин неприверженности дают близкие результаты. Тем не менее, оценка потенциальной приверженности была более точной при анкетировании, а при врачебном опросе оказалась завышенной. С другой стороны, преимущество очного врачебного опроса является то, что при диагностике неприверженности больного к выполнению ВР и выяснении ее причин врач по ходу консультации может сразу внести в ее содержание коррективы, которые способствуют повышению приверженности: например, более подробно разъяснить необходимость, основные цели и задачи проводимой терапии. Результатом подобной тактики в программе ПРИОРИТЕТ стало то, что 12 из 13 первоначально отказавшихся от приема статинов больных после повторной беседы с лечащим врачом во время В1 начали принимать рекомендованный препарат.

Результаты теста МГ отражают общую приверженность больных, т.е. особенности поведенческой модели по отношению к проводимой фармакотерапии, и, по-видимому, не очень подходят для оценки при-

верженности к приему конкретного лекарственного препарата. Несмотря на это, по результатам выполненного исследования тест МГ выявил общую тенденцию по повышению приверженности больных к выполнению ВР при регулярном наблюдении у врача, прошедшего образовательный тренинг по действующими КР. Апробация и внедрение в клиническую практику методов, повышающих приверженность пациентов к лекарственному лечению, в том числе, и приему статинов, очень важны, т.к. по данным ряда исследований, вошедших в систематический обзор Y.N. Gomez Sandoval и соавт., неприверженность к терапии статинами значительно ухудшает прогноз у пациентов высокого риска ССО, увеличивая количество сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а также число смертей от всех причин [14].

На сегодняшний день подтверждена эффективность ряда мероприятий, улучшающих приверженность больных к лечению. Отличительной особенностью проспективного исследования ПРИОРИТЕТ было проведение образовательного тренинга для врачей, основной целью которого было повышение приверженности врачей к выполнению действующих КР по гиплипидемической терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО. Задачи, с которыми ранее, в практике советского/российского здравоохранения, справлялись университетские клиники, клинические больницы, клинические кафедры медицинских высших учебных заведений, в данном исследовании были успешно решены путем проведения описанного тренинга: акцентуация внимания на важности информирования пациента о необходимости лечения статинами в результате привела к повышению приверженности больных к терапии. Регулярное посещение пациентом лечащего врача также способствует повышению приверженности, что подтверждается и результатами наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. Некоторые исследователи обозначают данный аспект как отдельный тип приверженности пациентов [15, 16].

Согласно проводимым опросам пациентов наиболее важной фигурой, способной повлиять положительно на приверженность больных к терапии, является лечащий врач, от которого больные ждут подробной информации о заболевании, методах его лечения, разъяснений по поводу особенностей (эффективности и безопасности), целей назначаемой лекарственной терапии [17, 18]. Особо значимая роль лечащего врача в создании положительной мотивации пациентов на выполнение ВР подчеркивается и результатами данного исследования: из 13 неприверженных пациентов, отказавшихся начать прием после включения в программу ПРИОРИТЕТ, лечащим врачам удалось убедить 12 человек в необходимости все-таки начать лечение рекомендованными статинами.

Роль лечащего врача состоит не только в назначении показанного пациенту препарата, но и в индивидуальном подборе эффективной дозы, контроле параметров эффективности и безопасности проводимого лечения. Неприверженность врачей данным мероприятиям приводит к тому, что пациент не получает в полной мере той пользы от лекарственного лечения, которую мог бы получить при их выполнении, в частности, при терапии статинами – необходимость достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Результаты данного наблюдательного исследования, безусловно, являющиеся неким отражением реальной клинической практики, демонстрируют клиническую инертность врачей: целевой уровень ХС ЛПНП через 3 мес наблюдения был достигнут только у половины больных, включенных в исследование. Отмечается больший процент эффективного лечения (достижение целевого уровня ХС ЛПНП) в группе больных высокого риска по сравнению с пациентами очень высокого риска ССО. Такие результаты объясняются, скорее всего, более простым достижением цели лечения у пациентов меньшего риска. Ошибочная интерпретация уровня ХС ЛПНП (достижение целевых значений) лечащими врачами, по-видимому, лежит в основе отказа от титрации доз статина, несмотря на то, что целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был, и НЯ терапии не отмечались.

Заклучение

Результаты врачебного опроса пациентов и самостоятельно заполненной оригинальной анкеты, оценивающие приверженность больных лечению статинами, и причины неприверженности, преимущественно, совпадают. Тем не менее, оригинальный опросник дает более точные результаты в диагностике потенциальной приверженности, чем врачебный опрос. Тест МГ определяет общую приверженность пациентов – поведенческую модель в отношении лекарственной терапии, и неточно отражает приверженность больных к приему определенного препарата. Выявлена клиническая инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевых уровней ХС ЛПНП, ошибочная трактовка уровня ХС ЛПНП, особенно, у пациентов очень высокого риска ССО.

Образовательные тренинги для врачей положительно влияют на выполнение КР. Подтверждена высокая значимость роли лечащего врача и в повышении приверженности пациента к ВР. Регулярное наблюдение пациента у врача, информирование о целях и особенностях назначаемого лечения, применение качественных и доступных по стоимости воспроизведенных лекарственных препаратов также способствуют улучшению приверженности больных к терапии.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа ПРИОРИТЕТ была проведена при содействии ОАО «ОЗОН», что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

References / Литература

1. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;1:5-22 (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;1:5-22].
3. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):247-52]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-247-252.
4. Malay L.N., Martsevich S.Y., Solokhina L.V., et al. Evaluation of treatment of patients with acute myocardial infarction before reference event and before discharge from the hospital: register data (Khabarovsk city). Part 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(1):55-62. (In Russ.) [Малый Л.Н., Марцевич С.Ю., Солохина Л.В., и др. Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(1):55-62]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-55-62.
5. Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., Sichinava D.P., et al. Outpatient registry of patients with acute myocardial infarction (PROFILE-IM): data on prehospital therapy in comparison with the LIS-3 registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):88-93. (In Russ.) [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.
6. 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. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):612-6]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
7. Martsevich S.Y., Gaisenk O.V., Tripkosh S.G., et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):362-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):362-7]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367.
8. Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOS IBS register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):153-8. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):153-8]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-153-158.
9. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision [cited by Nov 10, 2018]. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр [цитировано 10.11.2018]. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
10. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348-54.
11. Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. The Moriskos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):63-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):63-5]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65.
12. Lam W.Y., Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int. 2015; 2015:217047. doi:10.1155/2015/217047.
13. Porteous T., Francis J., Bond C., Hannaford P. Temporal stability of beliefs about medicines: implications for optimizing adherence. Patient Educ Couns. 2010;79(2):225-30. doi:10.1016/j.pec.2009.07.037.
14. Gomez Sandoval Y.H., Braganza M.V., Daskalopoulou S.S. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. J Clin Lipidol. 2016; 10(4): 987-995. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.010.
15. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V., et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016; 12(4):430-434]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434.
16. Hamilton W., Round A., Sharp D. Patient, hospital, and general practitioner characteristics associated with non-attendance: A cohort study. British Journal of General Practice. 2002; 477 (52): 317-9.
17. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Yu. Adherence of patients with chronic ischemic heart disease to medical recommendations (according to the data of the out-patient register PROFILE. Russian Cardiological Journal. 2017;2(142):14-9 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Российский Кардиологический Журнал. 2017;2(142):14-9] doi:10.15829/1560-4071-2017-3-14-19.
18. Zhuravskaya N.Yu., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., et al. Study of adherence to the medical recommendations of patients who have had a stroke. The role of anxiety and depression (results of the register LIS-2). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(2):46-51 (In Russ.) [Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(2):46-51] doi:10.15829/1728-8800-2015-2-46-51.

About the Authors:

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

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

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

Nadezhda A. Dmitrieva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Svetlana V. Blagodatskikh – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

Tatyana A. Gomova – MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer for General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

Sergey I. Drozdetsky – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty and Polyclinic Therapy, Volga Research Medical University

Vitaly V. Skibitskiy – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Evgeniy A. Kudryashov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Nikita F. Puchinyan – MD, PhD, Researcher, Department of Atherosclerosis, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Сведения об авторах:

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

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

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

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Благодатских Светлана Владимировна – к.х.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

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

Дроздецкий Сергей Ильич – д.м.н., профессор, кафедра факультетской и поликлинической терапии, Приволжский исследовательский медицинский университет

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ

Кудряшов Евгений Анатольевич – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, КубГМУ

Пучиньян Никита Филиппович – н.с., отдел атеросклероза, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Сочетанное эндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома биорезорбируемыми скаффолдами и ангиопластика у пациента с критической ишемией нижней конечности – гибридное лечение в условиях многопрофильного стационара

Алексей Иванович Загорулько^{1*}, Роман Владимирович Колосов²,
Александр Валентинович Сидельников¹, Юлия Владимировна Коржева²,
Антон Геннадьевич Колединский¹

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

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

У пациентов с острым коронарным синдромом залог успешного лечения заключается в максимально ранней реваскуляризации венечных артерий. Лечение мультифокального атеросклероза с поражением коронарных и периферических артерий требует слаженной работы мультидисциплинарной бригады врачей. Критическая ишемия нижних конечностей требует urgentной реваскуляризации с целью предотвращения ампутации конечности. Однако далеко не всегда удается выполнить реваскуляризацию, используя специалистов одного профиля – эндоваскулярного или хирургического. Применение гибридных методов лечения (хирургических и эндоваскулярных) позволяет существенно улучшить прогноз в спасении конечности. В статье приводится клиническое наблюдение успешного многоступенчатого лечения пациентки с острым коронарным синдромом в сочетании с критической ишемией нижней конечности. Первым этапом выполнено множественное стентирование коронарных артерий биоабсорбируемыми скаффолдами; вторым этапом – гибридное лечение: бедренно-берцовое шунтирование с одномоментной реканализацией и ангиопластикой артерий голени с хорошим послеоперационным и отдаленным результатом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, биоабсорбируемые скаффолды, критическая ишемия, бедренно-берцовое шунтирование, ангиопластика берцовых артерий.

Для цитирования: Загорулько А.И., Колосов Р.В., Сидельников А.В., Коржева Ю.В., Колединский А.Г. Сочетанное эндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома биорезорбируемыми скаффолдами и ангиопластика у пациента с критической ишемией нижней конечности – гибридное лечение в условиях многопрофильного стационара. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):901-907. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-901-907

Combined Endovascular Treatment of Acute Coronary Syndrome with Bioresorbable Scaffolds and Angioplasty in Patient with Critical Lower Limb Ischemia – Hybrid Treatment in Multidisciplinary Hospital

Alexey I. Zagorulko^{1*}, Roman V. Kolosov¹, Alexander V. Sidelnikov¹, Yulia V. Korzheva², Anton G. Koledinsky¹

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

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

The key to successful treatment in patients with acute coronary syndrome is maximally early revascularization of the coronary arteries. Treatment of multifocal atherosclerosis with lesions of the coronary and peripheral arteries requires coordinated work of the multidisciplinary team of doctors. Critical ischemia of the lower limbs requires urgent revascularization in order to prevent limb amputation. However, it is not always possible to perform revascularization using specialists of the same profile – endovascular or surgical. The use of hybrid methods of treatment (surgical and endovascular) allows to significantly improve the prognosis in saving the limb. The article presents a clinical observation of successful multistep treatment of a patient with acute coronary syndrome in combination with critical ischemia of the lower limb. The first stage was performed by multiple stenting of the coronary arteries with bioabsorbable scaffolds; the second stage was the hybrid treatment – femoral-tibial bypass with simultaneous recanalization and angioplasty of the lower leg arteries with good postoperative and long-term outcome.

Keywords: acute coronary syndrome, bioresorbable scaffolds, critical ischemia, femoral-tibial bypass, angioplasty.

For citation: Zagorulko A.I., Kolosov R.V., Sidelnikov A.V., Korzheva Yu.V., Koledinsky A.G. Combined Endovascular Treatment of Acute Coronary Syndrome with Bioresorbable Scaffolds and Angioplasty in Patient with Critical Lower Limb Ischemia – Hybrid Treatment in Multidisciplinary Hospital. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):901-907. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-901-907

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alexrus80@yandex.ru

Received / Поступила: 17.08.2018

Accepted / Принята в печать: 18.10.2018

Введение

Широкое внедрение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда позволило существенно улучшить результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Более 50% таких пациентов поступают с поражением более одного сосуда, и, как правило, это наиболее тяжелый контингент с высокой частотой развития осложнений инфаркта миокарда (ИМ), инвалидизации, смертности [1]. Актуальные Европейские и Американские рекомендации по лечению этих пациентов ведущую роль отводят сокращению времени реперфузии. В то же время нет единого мнения относительно объема реваскуляризации, четко не определена очередность и объем выполнения процедур, остаются открытыми вопросы этапности лечения данных пациентов [1]. Использование биоабсорбируемых скаффолдов (BVS, bioresorbable scaffolds) у пациентов с ОКС при соблюдении правил имплантации сопровождается хорошими непосредственными и средне-отдаленными результатами [2,3].

Проблема критической ишемии нижних конечностей по-прежнему остается важной, как с экономической, так и с социальной точки зрения. По данным европейских регистров общее число случаев критической ишемии конечностей составляет 50-100 человек на 100 тыс населения [4]. Число первичных и вторичных ампутаций даже при лечении в стационаре на 100 тыс населения в России составляет 15-20% [4]. В течение первого года после диагностики критической ишемии ампутация конечности выполняется у 20-35% больных, а около 50% пациентов имеют шанс спасения конечности. Послеоперационная летальность после ампутации составляет 14-25% [5,6]. Летальность через год после операции – до 40%, через два года составляет 30% [7]. Летальность после реваскуляризации больных с критической ишемией – до 8% [7,8,9]. Реконструктивные хирургические и эндоваскулярные методы лечения позволяют сохранить нижнюю конечность при критической ишемии у 45-55% пациентов в течение 5 лет после операции [10-12]. В то же время сочетание ОКС и критической ишемии нижних конечностей у одного пациента представляет трудности в выборе тактики лечения, очередности реваскуляризации и предупреждения возможных осложнений.

Клиническое наблюдение

Больная К., 78 лет поступила в приемное отделение ГКБ им С.С. Юдина 26.07.2016 г. с диагнозом:

Ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда с подъемом ST, передней локализации (16 ч). Постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 2009 г.). Хроническая сердечная недостаточность I стадии.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени. Сердечно-сосудистый риск очень высокий.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет II типа. Мультифокальный атеросклероз. Оклюзия бедренно-подколенного сегмента с обеих сторон. Хроническая ишемия левой нижней конечности 4 степени.

Осложнение: Сухая гангрена I пальца левой стопы.

Жалобы при поступлении на дискомфорт за грудной, тяжесть, боли в левой стопе. В 2009 г. больная перенесла ИМ, коронарография не выполнялась. В последующем сохранялись приступы стенокардии. Около года отмечает усиление загрудинных болей при незначительной физической нагрузке, купирующихся нитратами. Более 10 лет страдает гипертонической болезнью. Сахарный диабет 2 типа с 2009 г. с коррекцией манилином и метформином. С осени 2015 г. появились боли в ногах при ходьбе, дистанция ходьбы снизилась до 50 м. Ухудшение отмечает с мая 2016 г., когда после травмы I пальца левой стопы появилась длительно незаживающая язва I пальца. Длительный анамнез курения, последние 7 лет не курит. На момент госпитализации постоянно принимала эналаприл 10 мг/сут, аспирин 100 мг/сут.

Объективно: состояние тяжелое. Кожные покровы физиологической окраски. Частота дыхания – 23 в мин, температура тела – 36,6°C, частота сердечных сокращений – 91 в мин, сатурация кислородом крови – 94%. При аускультации над легкими дыхание жесткое, хрипов нет. Артериальное давление (АД) – 160/90 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются.

Status localis: Кожные покровы I-го пальца левой стопы темного цвета, фаланга – сухая гангрена, отделяемого нет. Остальные 4-е пальца левой стопы багрового цвета, при пальпации безболезненны (рис. 1А). Пульсация на бедренных артериях сохранена, на подколенных артериях и стопах не определяется. Выслушивается систолический шум на обеих общих бедренных артериях. Лодыжечно-плечевой индекс не определяется.

Лабораторные исследования (26.07.2016 г.). Общий анализ крови: гемоглобин – 101,0 г/л, эритроциты – $3,43 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 219×10^9 /л, лейкоциты – $9,7 \times 10^9$ /л, СОЭ – 58 мм/час, гематокрит – 31,9%. Общий анализ мочи: цвет соломенный, прозрачность полная, плотность – 1,010, pH мочи – 5,0, белок и глюкоза в моче отсутствуют. Биохимический анализ крови: тропонин I – 0,9 мкг/л, глюкоза крови – 6,19 ммоль/л, холестерин – 4,89 ммоль/л, триглицериды – 1,18 ммоль/л, белок общий – 65 г/л, мочевины – 4,0 ммоль/л, креатинин – 66 ммоль/л, билирубин общий – 6,5 ммоль/л, билирубин прямой – 1,6 ммоль/л.

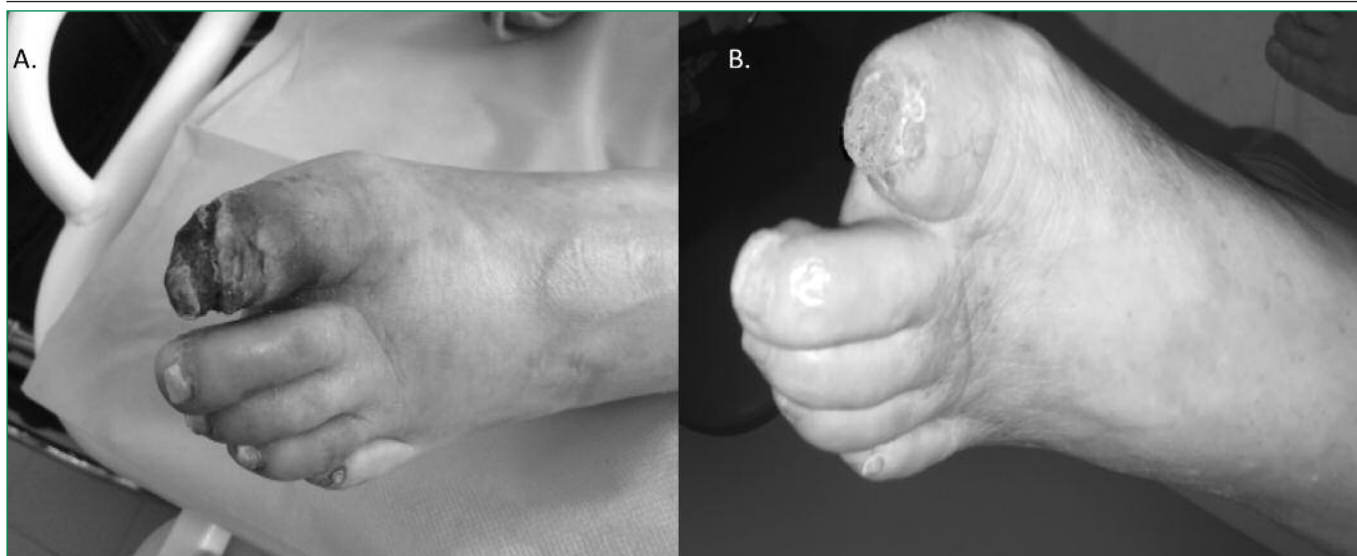


Figure 1. Local status at admission (A) and in 11 months after surgery (B)

Рисунок 1. Клиническая картина на момент поступления (A) и через 11 мес после операции (B)



Figure 2. ECG at admission (description in the article)

Рисунок 2. ЭКГ при поступлении (описание в тексте)

Инструментальные методы обследования (26.07.2016 г.). ЭКГ при поступлении (рис. 2): ритм синусовый, ЧСС 84 в мин, депрессия сегмента ST в I отведении, элевация сегмента ST в V1-V4.

Рентгенография органов грудной клетки: легочной рисунок диффузно деформирован, признаки пневмосклероза в базальных отделах.

Рентгенэндоваскулярная диагностика, согласно рекомендациям при ОКС, выполнялась в экстренном порядке. Коронароангиография: Тип коронарного кровоснабжения – правый. Левая коронарная артерия: ствол обычно развит, не изменен. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) критически стенозирована в средней трети на 95%. Диагональная ветвь окклю-

зирована. Огибающая ветвь критически стенозирована в средней трети на 95% (рис. 3A). Правая коронарная артерия с неровностями контуров, без гемодинамических поражений. В экстренном порядке выполнена механическая реканализация проводником проксимальной трети диагональной ветви, ангиопластика баллонным катетером (2,0×15 мм, давление 4 атм, 20 с). Затем выполнено стентирование в проксимальной трети диагональной ветви биоабсорбируемым скаффолдом Absorb (2,5×28 мм, давление 14 атм, 120 с), с последующей постдилатацией NC баллоном (3,0×20 мм, давление 16 атм, 20 с). Далее коронарный проводник переставлен в ПМЖВ, выполнена преддилатация баллонным катетером (2,5×20 мм, давле-

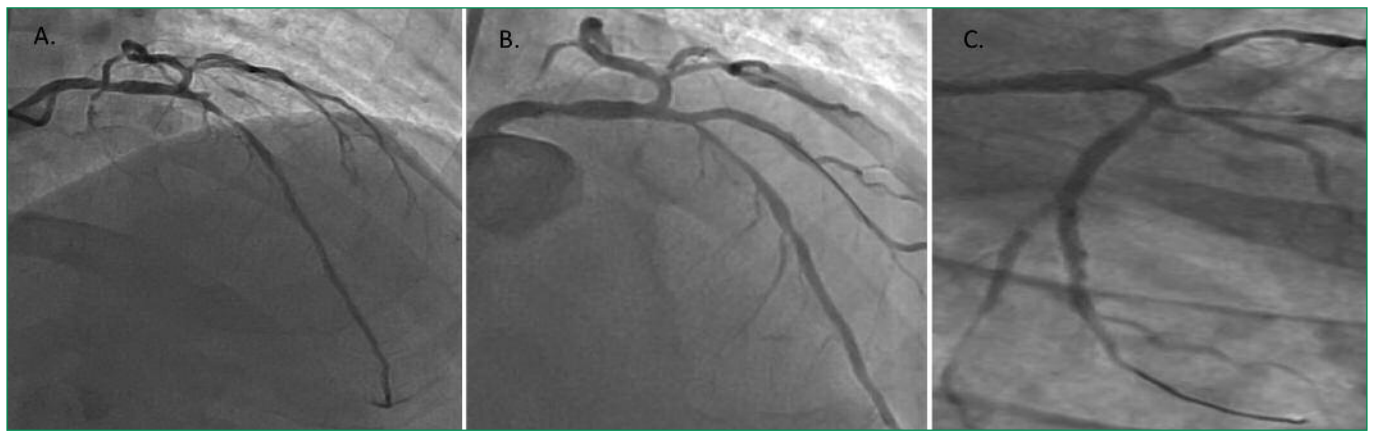


Figure 3. Patient's coronary angiography

A. Critical stenosis (95%) of the left anterior descending artery (middle third). Diagonal artery occlusion. Critical stenosis (95%) of the circumflex artery. **B.** Mechanical recanalization, angioplasty and stenting of the diagonal branch. Angioplasty and stenting of the left anterior descending artery. Angioplasty and stenting of the circumflex artery. **C.** The result of the Absorb scaffolds implantation

Рисунок 3. Коронарография пациентки

A. Стеноз передней межжелудочковой артерии в средней трети 95%. Оклюзия диагональной артерии. Стеноз огибающей артерии 95%. **B.** Механическая реканализация, ангиопластика и стентирование диагональной ветви. Ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой артерии. Ангиопластика и стентирование огибающей ветви. **C.** Конечный результат имплантации скаффолдов Absorb



Figure 4. Angiography of the patient's lower limbs

A, B. Contrast angiography of the femoral-popliteal segment before surgery. **C.** Angiography of the foot before surgery. **D.** Contrast angiography of the left lower extremity after femoral-tibia bypass. **E.** Recanalization and angioplasty of the anterior tibial artery. **F.** Shunt, anterior tibial artery in the proximal and middle thirds. Well-developed collateral arterial network in the lower third of the leg and foot

Рисунок 4. Ангиография нижних конечностей пациентки

A, B. Контрастная ангиография бедренно-подколенного сегмента до операции. **C.** Ангиография стопы до операции. **D.** Контрастная ангиография левой нижней конечности после бедренно-берцового шунтирования. **E.** Реканализация и ангиопластика ПББА. **F.** Шунт, ПББА в проксимальной и средней трети проходим. Хорошо развитая коллатеральная артериальная сеть в нижней трети голени и стопе

ние 4 атм, 20 с). Затем выполнено позиционирование в среднюю треть ПМЖВ и постановка стента BVS Absorb (3,0×28 мм, давление 16 атм, 120 с), с последующей постдилатацией NC баллоном (3,5×20 мм, давление 18 атм, 20 с). Далее коронарный проводник заведен в огибающую ветвь, выполнена преддилатация баллонным катетером (2,5×20 мм, давление 4 атм, 20 с) и постановка в среднюю треть огибающей ветви стента BVS Absorb (3,0×28 мм, давление 16 атм, 120 с), с последующей постдилатацией NC баллоном (3,5×20 мм, давление 18 атм, 20 с; рис. 3В). Все процедуры по стентированию биоабсорбируемым скаффолдом выполнялись согласно рекомендациям производителя Abbott. На контрольной ангиограмме хороший результат стентирования – стенты расправлены полностью, антеградный кровоток по TIMI 3, окклюзии боковых ветвей не наблюдалось (рис. 3С).

Пациентка в стабильном состоянии и адекватными гемодинамическими показателями переведена в отделение кардиореанимации для дальнейшего наблюдения. Длительность оперативного лечения составила 1 ч 10 мин.

На третий день пребывания в стационаре выполнена ангиография артерий нижних конечностей в связи с продолжением выраженного болевого синдрома левой стопы.

Аортография (28.07.2016 г.): супраренальный отдел аорты не изменен; инфраренальный отдел атеросклеротически изменен до бифуркации, с вовлечением устья правой почечной артерии (стеноз до 30%). Ангиография нижних конечностей: правая общая подвздошная артерия стенозирована в проксимальной трети на 55-60%. Наружная, внутренняя, общая бедренная, глубокая бедренная артерии с обеих сторон без значимых стенозирования. Правая поверхностная бедренная артерия стенозирована в проксимальной трети на 65%. Подколенная артерия проходима. Левая поверхностная бедренная артерия окклюзирована в проксимальной трети, подколенная артерия проходима со стенозами до 70%. Слева тибіоперонеальный ствол стенозирован на 95%. Передняя большеберцовая артерия (ПББА) в проксимальной трети проходима, в средней трети окклюзирована; задняя большеберцовая артерия (ЗББА) окклюзирована (рис. 4А, В, С).

Эхокардиография (28.07.2016 г.): фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Симпсону 47%, конечный диастолический размер 44 мм, конечный систолический размер 34 мм.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей (28.07.2016 г.): проходимость глубоких и подкожных вен нижних конечностей сохранена. Признаков клапанной недостаточности не выявлено.

Учитывая сохранение критической ишемии левой нижней конечности, с целью сохранения конечности

решено выполнить гибридную операцию с помощью аутовенозного шунтирования и рентгенэндоваскулярную реканализацию артерий голени.

29.07.2016 г. выполнено оперативное лечение: бедренно-переднебольшеберцовое шунтирование реверсированной аутовеной левой нижней конечности. Предварительно перед наложением дистального анастомоза между реверсированной аутовеной и устьем ПББА выполнена эндартерэктомия из устья ПББА. В связи с недостатком аутовены для наложения проксимального анастомоза с общей бедренной артерией (рассыпной тип строения большой подкожной вены ниже коленного сустава) проведена надставка аутовены аллопротезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ) 6 мм×10 см (проксимальный анастомоз с общей бедренной артерией). Длительность операции составила 4 ч 35 мин. Вторым этапом выполнена пункция правой бедренной артерии. Аутовенозный шунт хорошо контрастировался, дистальный анастомоз был состоятелен. С применением коронарного проводника и микрокатетеров выполнена реканализация, а затем, с помощью коронарных баллонных катетеров, баллонная ангиопластика проксимальной и средней трети ПББА. Однако дистальнее отмечался выраженный кальциноз артерии, попытки проведения реканализации оказались невозможны. При контрольной ангиографии левой голени хорошее контрастирование шунта, проксимальной и средней трети ПББА, признаков диссекции не отмечено, хорошее заполнение коллатералей ПББА в нижней трети голени и на стопе. С учетом выраженного кальциноза ПББА в средней и нижней трети голени от дальнейших попыток реканализации и ангиопластики ПББА решено воздержаться. Длительность операции 1 ч 55 мин (рис. 4D, E, F).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечался регресс болевого синдрома. Левая стопа и голень теплые, движения сохранены, формирование демаркационной зоны сухого некроза дистальной фаланги 1-го пальца левой стопы. Раны зажили первичным натяжением. Лодыжечно-плечевой индекс на левой стопе 0,7 (по ПББА). Пациентка выписана на 18-е сутки. Рекомендована дезагрегантная, анитикоагулянтная терапия (аспирин, клопидогрел, варфарин), статины, коррекция уровня гликемии.

При контрольном осмотре через 11 мес после оперативного лечения состояние пациентки удовлетворительное, тяжести и болей в грудной клетке не отмечает, передвигается самостоятельно, хорошо переносит физические нагрузки. Дистанция безболевого ходьбы около 500 м. Пульсация на бедренной артерии левой нижней конечности и шунте сохранена. Лодыжечно-плечевой индекс по ПББА слева 0,7. Поверхность дистальной фаланги 1-го пальца левой стопы эпителизирована (рис. 1В).

Эхокардиография (31.05.2017 г.): ФВ ЛЖ (по Симпсону) 52%, конечный диастолический размер 46 мм, конечный систолический размер 34 мм.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (31.05.2017 г.): общая бедренная артерия, глубокая бедренная артерия проходимы, без значимых стенозов; бедренно-берцовый шунт проходим, с магистральным кровотоком (линейная скорость кровотока 64,1 см/с), дистальный анастомоз проходим без признаков рестеноза (линейная скорость кровотока 71 см/с), ПББА проходима в проксимальной и средней трети голени с диффузными изменениями на всем протяжении (линейная скорость кровотока 93 см/с), дистальнее окклюзирована.

Обсуждение

У пациентов с перемежающейся хромотой прогноз в значительной мере связан с повышенным риском кардио- и цереброваскулярных ишемических событий в связи с одновременным поражением сонных и коронарных артерий. Причем, развиваются они гораздо чаще, чем критическая ишемия нижних конечностей [13]. В исследовании RIACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) среди больных с диагностированными заболеваниями артерий нижних конечностей 4,4% имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца, 1,2% – поражение брахиоцефальных артерий и 1,6% – оба сопутствующих заболевания. Таким образом, 65% больных имели клинические признаки поражения другого сосудистого бассейна [13]. Прогноз критической ишемии наиболее драматичен, в документе TASC его сравнивают с исходами тяжелых злокачественных новообразований. Лишь половине пациентов с установленным диагнозом «критическая ишемия» проводится реваскуляризация конечности, 1/4 пациентов получает консервативное лечение, остальным выполняется первичная ампутация конечности. В то же время сочетание двух серьезных осложнений течения атеросклероза, таких как ИМ и критическая ишемия нижних конечностей, несут большую угрозу жизни пациента. Нет единства мнений относительно тактики, объема и очередности реваскуляризации. В представленном клиническом примере, учитывая наличие ИМ с подъемом сегмента ST

и критической ишемии нижней конечности, нами была предпринята тактика максимально ранней и полной реваскуляризации миокарда с целью сохранения контрактильной функции левого желудочка и уменьшения операционно-анестезиологического риска при спасении конечности. Имплантация биорезорбируемых скаффолдов Absorb у пациента с ОКС не привела к каким-либо ангиографическим и клиническим осложнениям на госпитальном этапе и в средне-отдаленном периоде.

Применение гибридных технологий, активно развивающихся в настоящее время, позволяет купировать критическую ишемию и снизить показатели для ампутации конечностей у данной категории пациентов. При поражении артерий голени и плохом состоянии дистального русла зачастую по-прежнему выполняются не прямые реваскуляризирующие операции (симпатэктомия, остеоперфорация), которые носят, как правило, только вспомогательный характер. При хорошем состоянии путей оттока выполняются бедренно-подколенные или бедренно-берцовые артериальные реконструкции. Однако при плохом состоянии путей оттока проходимость шунтов резко снижается в ближайшем послеоперационном периоде, а также не всегда достигается эффект купирования ишемии конечности. Хорошей перспективой является дополнение открытой реваскуляризирующей операции рентгенэндоваскулярной ангиопластикой (стентированием, реканализацией) артерий.

Заключение

Таким образом, развитие и активное применение сложных, этапных, сочетанных и гибридных методов лечения у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с критической ишемией в условиях многопрофильного медицинского учреждения возможно только благодаря слаженной работе «команды сердца».

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

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

References / Литература

1. Topchyan I., Sidelnikov A., Zagorulko A. et al. Multivessel lesion in patients with acute coronary syndrome: choice of revascularization tactics. Bulletin of Postgraduate Medical Education. 2017;4:104-5 (In Russ.) [Топчян И., Сидельников А., Загорюлько А. и др. Многососудистое поражение у больных с острым коронарным синдромом: выбор тактики реваскуляризации. Вестник Последипломного Медицинского Образования. 2017;4:104-5].
2. Ishibashi Y., Onuma Y., Muramatsu T. et al. Lessons Learned from acute and late scaffold failures in the Absorb Extend trial. EuroIntervention. 2014;10(4):449-57. doi:10.4244/EIJV10I4A78.
3. Woudstra P., Grundeken M.J., Kraak R.P. et al. Amsterdam Investigator-initiate D Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial). A clinical evaluation comparing the efficacy and performance of Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy vs the Xience family (Xience Prime or Xience Xpedition) everolimus-eluting coronary stent strategy in the treatment of coronary lesions in consecutive all-comers: Rationale and study design. Am Heart J. 2014;167(2):133-40. doi:10.1016/j.ahj.2013.09.017.
4. European Working Group on Chronic Critical Leg Ischemia. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia. Europ J Vasc Surg. 1992;6 suppl A:1-32.
5. Pokrovsky A.V., Dan V.N., Zotikov A.E. Complex treatment of patients with obliterating diseases of lower limb arteries without critical ischemia. Vrach. 2011;14:57-60. (In Russ.) [Покровский А.В., Дан В.Н., Зотиков А.Е. и др. Комплексное лечение больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей без критической ишемии. Врач. 2011;14:57-60].
6. Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: problems and solutions. Diabetes. 1998;16:7-21 (In Russ.) [Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный Диабет. 1998;16:7-21].
7. Holdsworth R.J. District Hospital Management and Outcome of Critical Lower Limb Ischemia: Comparison with National Figures. Europ J Vasc Endovasc Surg. 1997;2:159-63.
8. Pell J., Stonebridge P. Association Between Age and Survival Following Major Amputation. Europ J Vasc Endovasc Surg. 1999;17(2):166-9.
9. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. Europ J Vasc Endovasc Surg. 1997;14(2):91-5.
10. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T. et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1925-34. doi:10.1016/S0140-6736(05)67704-5.
11. Stoyioglou A., Jaff M.R. Medical treatment of peripheral arterial disease: a comprehensive review. J Vasc Interv Radiol. 2004;15:1197-207. doi:10.1097/01.RVI.0000137978.15352.C6.
12. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45:5-67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
13. National guidelines for management of patients with vascular pathology. Russian Conciliation Document (2012). Moscow: NTSSSH n.a. A.N. Bakulev RAMS; 2012. (In Russ.) [Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой патологией. Российский Согласительный документ (2012). М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2012].

About the Authors:

Alexey I. Zagorulko – MD, Assistant, Chair of cardiology, endovascular and hybrid methods of diagnosis and treatment, RUDN University

Roman V. Kolosov – MD, PhD, cardiovascular surgeon, RUDN University

Alexander V. Sidelnikov – MD, PhD, doctor in endovascular diagnosis and treatment, RUDN University

Yulia V. Korzheva – 7th year student, Sechenov University

Anton G. Koledinsky – MD, PhD, Head of Chair of cardiology, endovascular and hybrid methods of diagnosis and treatment, RUDN University

Сведения об авторах:

Загорюлько Алексей Иванович – ассистент, кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения, РУДН

Колосов Роман Владимирович – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, РУДН

Сидельников Александр Валентинович – к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, РУДН

Коржева Юлия Владимировна – студентка 7-го курса, Сеченовский Университет

Колединский Антон Геннадьевич – д.м.н., зав. кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения, РУДН

Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы

Наталья Михайловна Воробьева*, Ольга Николаевна Ткачева

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

Обзорная статья посвящена особенностям применения пероральных антикоагулянтов у «хрупких» пожилых пациентов. Рассмотрены вопросы распространенности и диагностики синдрома старческой астении или «хрупкости», а также его влияния на риски тромбоза, кровотечения и смерти. Приводится доказательная база по участию «хрупких» пожилых пациентов в рандомизированных контролируемых исследованиях и исследованиях реальной клинической практики с пероральными антикоагулянтами прямого действия, которая в целом достаточно ограничена. Тем не менее, одно из исследований реальной клинической практики продемонстрировало, что из трех пероральных антикоагулянтов прямого действия по сравнению с варфарином только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и отдаленно ишемического инсульта у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий через 2 года наблюдения.

Ключевые слова: старческая астения, хрупкость, пожилой пациент, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):908-916. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916

Anticoagulant Therapy in "Fragile" Elderly Patients: Current State of the Problem

Natalya M. Vorobyeva*, Olga N. Tkacheva

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

The review focuses on the use of oral anticoagulants in fragile elderly patients. The issues of prevalence and diagnosis of senile asthenia syndrome or "fragility", as well as its effects on the risks of thrombosis, bleeding and death, are discussed. The evidence base, which is quite limited, for the participation of fragile elderly patients in randomized controlled trials and real clinical practice trials with direct oral anticoagulants is presented. Nevertheless, one of the studies of real clinical practice showed that only therapy with rivaroxaban (out of three direct oral anticoagulants) compared with warfarin reduced the risk of stroke/systemic embolism and ischemic stroke alone in fragile elderly patients with atrial fibrillation after 2 years of observation.

Keywords: senile asthenia, fragility, elderly patient, atrial fibrillation, oral anticoagulants.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant Therapy in "Fragile" Elderly Patients: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):908-916. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916

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

Введение

Постарение населения является глобальным демографическим феноменом. Росту популяции пожилых и старых людей способствуют увеличение продолжительности жизни и улучшение качества оказания медицинской помощи. По прогнозам экспертов ООН, к 2050 г. во всем мире доля лиц старше 60 лет удвоится (с 11% до 22%) и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в возрасте 80 лет и старше увеличится почти в 4 раза [1].

Основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются заболевания, связанные с артериальными и венозными тромбозами. С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц старше 75 лет – удваивается. Так, более одной трети пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, и две трети умирающих от него относятся к возрастной

группе ≥ 75 лет [2]. В связи с этим пожилым пациентам чаще требуется назначение антитромботической терапии.

С возрастом система гемостаза претерпевает ряд изменений, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: повышается содержание прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII и VIII) и ингибиторов фибринолитической системы (ингибитора активатора плазминогена-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза), что приводит к увеличению тромбогенного потенциала плазмы крови со снижением фибринолитической активности [3-5]. Также ухудшаются реологические свойства крови за счет увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [6]. Помимо этого, возрастные изменения в печени и почках оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику антиромбо-

тических препаратов и могут способствовать повышению риска кровотечений. Поэтому к назначению антитромботических препаратов у лиц пожилого возраста нужно подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риск/польза такого лечения. Следует подчеркнуть, что с возрастом риски тромбоза и кровотечения увеличиваются параллельно, но даже у очень пожилых пациентов риск тромбоза все же превалирует над риском кровотечения. При этом пожилые пациенты извлекают больше пользы от антитромботической терапии, чем лица более молодого возраста.

Одним из основных показаний для назначения антитромботических препаратов пожилым пациентам, в частности, пероральных антикоагулянтов является фибрилляция предсердий (ФП), наличие которой существенно повышает риск развития ишемического кардиоэмболического инсульта. При этом у пациентов с ФП возраст является одним из наиболее значимых факторов риска инсульта: при увеличении возраста на каждые 10 лет риск инсульта возрастает в 1,45 раза [7]. Более того, возраст ≥ 65 лет интегрирован в клинические шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED по оценке риска соответственно инсульта и кровотечения у больных ФП.

При назначении антикоагулянтов пожилым пациентам следует принимать во внимание некоторые особенности, свойственные пожилому возрасту и оказывающие влияние на эффективность и безопасность лечения. Таковыми являются возрастное снижение функции печени и почек, высокий риск инсульта и кровотечения (особенно внутричерепного), когнитивные нарушения, сенсорные дефициты, высокий риск падений, наличие сопутствующих заболеваний, полипрагмазия и связанные с ней лекарственные взаимодействия, низкая приверженность к лечению, нередкое назначение необоснованно низких доз антикоагулянтов, приводящее к снижению эффективности лечения без уменьшения риска кровотечений, а также наличие гериатрических синдромов.

Старческая астения

Ведущим гериатрическим синдромом является старческая астения или «хрупкость» (англ. *frailty* – «хрупкость»). Основными клиническими проявлениями синдрома старческой астении являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Данный синдром также характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Старческая астения является неблагоприятным вариантом старения и приводит к повышенной уязвимости пациентов в отношении развития зависимости от окружающих и/или смерти. В между-

народной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра старческая астения имеет код R54.

Существуют две основные модели «хрупкости»: фенотипическая модель (приложение 1) и модель накопления дефицита (индекс «хрупкости»; табл. 1). Фенотипическая модель была предложена L.P. Fried и соавт. на основании результатов исследования Cardiovascular Health Study [8-9]. Диагностическими критериями синдрома «хрупкости» считаются 5 компонентов: потеря веса, снижение мышечной силы, утомляемость, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии ≥ 3 критериев диагностируют синдром старческой астении, присутствие 1-2 критериев рассматривают как преастению.

Приложение 1. Фенотипическая модель хрупкости L.P. Fried [8-9]

1. Снижение веса: непреднамеренное снижение веса на 5% и более за прошедший год
2. Утомляемость: как часто в течение последней недели вы чувствовали, что:
 - а. все, что вы делаете, требует дополнительных усилий?
 - б. вы не можете идти?
 - редко или никогда (менее 1 дня) – 0 баллов
 - иногда или время от времени (1-2 дня) – 1 балл
 - умеренное количество дней (3-4 дня) – 2 балла
 - большую часть времени – 3 балла

Положительный результат соответствует 2-3 баллам

3. Низкий уровень физической активности (оценка по опроснику физической активности MLPAS):
 - снижение физической активности для мужчин < 383 ккал/нед
 - снижение физической активности для женщин < 270 ккал/нед
4. Низкая скорость ходьбы:

Пол	Рост (см)	Скорость ходьбы (м/с)
Мужчины	≤ 173	$\leq 0,6$
	> 173	$\leq 0,7$
Женщины	≤ 159	$\leq 0,6$
	> 159	$\leq 0,7$

5. Низкая сила сжатия кисти:

Пол	ИМТ (кг/м ²)	Сила сжатия кисти (кг)
Мужчины	≤ 24	≤ 29
	24,1-26	≤ 30
	26,1-28	≤ 30
	> 28	≤ 32
Женщины	≤ 23	≤ 17
	23,1-26	$\leq 17,3$
	26,1-29	≤ 18
	> 29	≤ 21

Интерпретация результатов:

- ≥ 3 критериев — старческая астения
- 1-2 критерия — преастения
- 0 критериев — нет

Table 1. Model of accumulation of deficit (index of "fragility") K. Rockwood [adapted from 10]

Таблица 1. Модель накопления дефицита (индекс «хрупкости») K. Rockwood [адаптировано из 10]

Дефициты	Оценка	Баллы
1 Помощь при принятии ванны	Требуется Не требуется	1 0
2 Помощь при одевании	Требуется Не требуется	1 0
3 Помощь при вставании с кресла	Требуется Не требуется	1 0
4 Помощь для прогулки вокруг дома	Требуется Не требуется	1 0
5 Помощь для принятия пищи	Требуется Не требуется	1 0
6 Помощь для умывания, причёсывания	Требуется Не требуется	1 0
7 Помощь для похода в туалет	Требуется Не требуется	1 0
8 Помощь при поднимании/спускании по ступенькам	Требуется Не требуется	1 0
9 Помощь при поднимании вверх 5 кг	Требуется Не требуется	1 0
10 Помощь при совершении покупок	Требуется Не требуется	1 0
11 Помощь в работе по дому	Требуется Не требуется	1 0
12 Помощь в приготовлении пищи	Требуется Не требуется	1 0
13 Помощь в принятии медикаментов	Требуется Не требуется	1 0
14 Помощь в финансовых делах	Требуется Не требуется	1 0
15 Потеря веса более 5 кг за прошедший год	Да Нет	1 0
16 Проведение в постели по состоянию здоровья не менее половины дня (последний месяц)	Да Нет	1 0
17 Снижение повседневной активности (последний месяц)	Да Нет	1 0
18 Оценка собственного здоровья	Плохое Относительно плохое Хорошее Очень хорошее Отличное	1 0,75 0,5 0,25 0
19 Изменение состояния здоровья за прошедший год	Ухудшилось Улучшилось Не изменилось	1 0 0
20 Выход на улицу	Менее 1 раза в 3 дня 1 раз в 3 дня или чаще	1 0
21 Требуется усилия для выполнения любых действий	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
22 Депрессивное состояние	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
23 Чувствую себя счастливым	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0

Дефициты	Оценка	Баллы
24 Чувствую себя одиноким	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
25 Имею бесконечно продолжающиеся проблемы	Постоянно Иногда Редко	1 0,5 0
26 Высокое артериальное давление	Да Может быть Нет	1 0,5 0
27 Стенокардия	Да Может быть Нет	1 0,5 0
28 Хроническая сердечная недостаточность	Да Может быть Нет	1 0,5 0
29 Инсульт	Да Может быть Нет	1 0,5 0
30 Опухоль	Да Может быть Нет	1 0,5 0
31 Диабет	Да Может быть Нет	1 0,5 0
32 Артрит	Да Может быть Нет	1 0,5 0
33 Хроническое заболевание легких	Да Может быть Нет	1 0,5 0
34 MMSE, баллы	10 и менее 11-17 18-20 21-24 25 и более	1 0,75 0,5 0,25 0
Инструментальные обследования		
	Мужчины	Женщины
35 Пиковая скорость выдоха, л/мин (спирометрия)	≤340	≤310
36 ИМТ:		
Избыточная масса тела	25-29	25-29
Дефицит массы тела	<18,5	<18,5
37 Сила плеча, кг	≤12	≤9
38 Сила сжатия кисти (GS)	ИМТ ≤24 ИМТ 24,1-28 ИМТ >28 GS ≤29 GS ≤30 GS ≤32	ИМТ ≤23 ИМТ 23,1-26 ИМТ 26,1-29 ИМТ >29 GS ≤17 GS ≤17,3 GS ≤18 GS ≤21
39 Скорость ходьбы в обычном темпе, сек (10 м)	>16	>16
40 Скорость ходьбы в ускоренном темпе, сек (10 м)	>10	>10

Модель накопления дефицита (индекс «хрупкости») была разработана К. Rockwood и соавт. в рамках исследования Canadian Study of Health and Aging [10]. В отличие от фенотипической модели L.P. Fried, данная модель позволяет количественно оценить степень выраженности синдрома «хрупкости». Индекс «хрупкости» рассчитывается как отношение числа выявленных признаков к общему количеству анализируемых показателей (гериатрических синдромов, функциональных дефицитов, хронических заболеваний и отдельных симптомов), количество которых может варьировать от 30 до 92. Индекс «хрупкости» может принимать любое значение от 0 до 1; чем ближе он находится к 1, тем более «хрупким» является пациент. Необходимо отметить, что ни одна из данных моделей, а также любые другие существующие и используемые в мировой практике инструменты диагностики старческой астении не являются общепринятыми и не валидированы в нашей стране [11].

Эпидемиология старческой астении

Распространенность синдрома старческой астении варьирует в широких пределах и зависит от возраста, пола, этнической принадлежности и региона проживания людей, включенных в эпидемиологические исследования, а также используемых критериев диагностики. По данным систематического обзора [12], выполненного в 2012 г. и включившего 61500 пациентов из 21 исследования, частота встречаемости синдрома старческой астении варьировала от 4% до 59% (с учетом использования различных методов его диагностики). При этом синдром старческой астении чаще выявляли у женщин и у лиц, проживающих в интернатах/домах престарелых. Распространенность синдрома старческой астении также увеличивалась с возрастом, достигая 26% у лиц старше 85 лет (по сравнению с 14% в общей популяции). Результаты первого в нашей стране эпидемиологического исследования «Хрусталь», проведенного в г. Санкт-Петербурге

бурге [13], продемонстрировали частоту встречаемости синдрома старческой астении в пределах 21-44%. В этом исследовании были использованы 3 диагностических инструмента старческой астении: фенотипическая модель L.P. Fried, модель Steverink and Slaets (Groningen Frailty Indicator) и модель Puts.

Учитывая отсутствие стандартизованных диагностических алгоритмов старческой астении, с целью его скрининга в амбулаторной практике и определения тактики дальнейшего ведения пациентов в возрасте ≥ 60 лет в нашей стране был разработан опросник «Возраст не помеха» [11], включающий 7 вопросов, касающихся непреднамеренной потери веса, снижения зрения и слуха, настроения, травм, связанных с падениями, нарушений памяти, недержания мочи и ограничений подвижности (табл. 2). Каждый утвердительный ответ на вопрос оценивается в 1 балл, отрицательный – в 0 баллов. Максимально возможная сумма баллов – 7, минимально возможная – 0. Результаты интерпретируют следующим образом: 0 баллов – отсутствие старческой астении («крепкие» пациенты); 1-2 балла – вероятная старческая астения (преастения; «прехрупкие» пациенты); ≥ 3 баллов – высоковероятная старческая астения («хрупкие» пациенты).

Старческая астения и антикоагулянтная терапия

Исследования [14, 15] показали, что наличие синдрома старческой астении у лиц пожилого и старческого возраста повышает риск заболеваемости и смертности. Кроме того, синдром старческой астении, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечений [16]. Физиологической основой данного синдрома являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Так, в одном из исследований [17] с участием 4735 человек в возрасте ≥ 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что синдром старческой астении ассоциируется с повышенным содержанием

Table 2. Screening questionnaire "Age is not an obstacle" for identifying "fragile" and "pre-fragile" patients aged ≥ 60 years [adapted from 11]

Таблица 2. Скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления «хрупких» и «прехрупких» пациентов в возрасте ≥ 60 лет [адаптировано из 11]

Показатель	Ответ*
Похудели ли вы на 5 и более кг за последние 6 месяцев? (Вес)	Да/Нет
Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха? (Зрение и Слух)	Да/Нет
Были ли у вас в течение последнего года травмы, связанные с падением? (Травмы)	Да/Нет
Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
Есть ли у вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? (Память)	Да/Нет
Страдаете ли вы недержанием мочи? (Недержание мочи)	Да/Нет
Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице (ходьба до 100 м/подъем на 1 лестничный пролет)? (Ходьба)	Да/Нет
*Каждый ответ «да» оценивается в 1 балл, «нет» – 0 баллов, баллы суммируются	

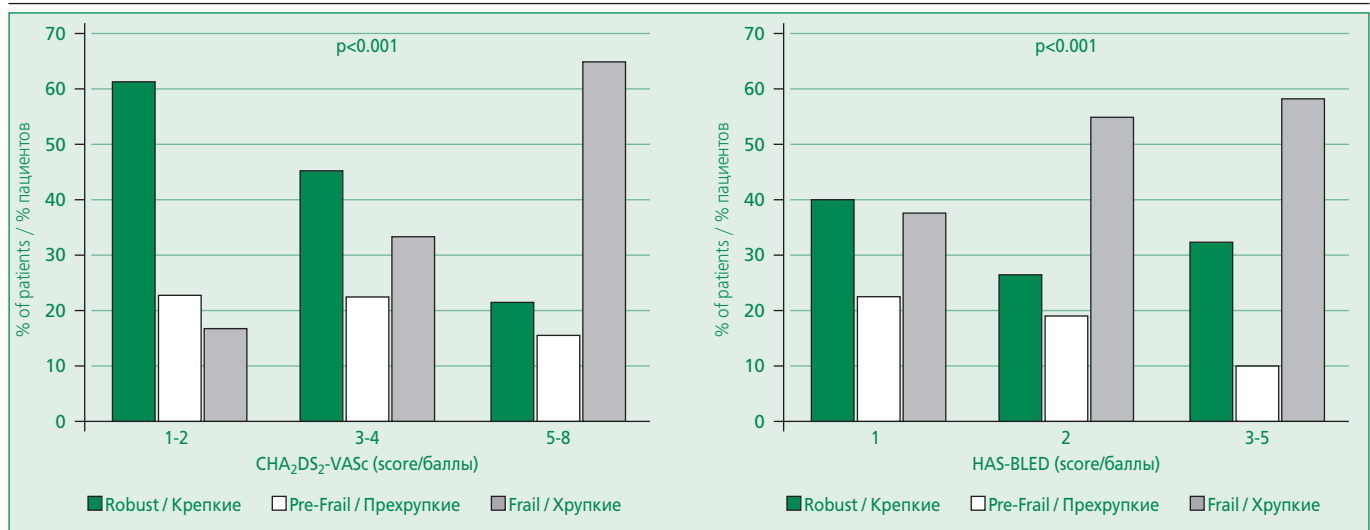


Figure 1. The relationship between "fragility" status and the risks of stroke (CHA₂DS₂-VASc scale) and bleeding (HAS-BLED scale) in elderly patients with atrial fibrillation in the study of S. Kim et al. [adapted from 19]

Рисунок 1. Взаимосвязи между статусом «хрупкости» и рисками инсульта (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кровотечения (по шкале HAS-BLED) у пожилых пациентов с ФП в исследовании S. Kim и соавт. [адаптировано из 19]

в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера.

Ретроспективный анализ рандомизированных исследований ONTARGET и TRANSCEND [18] показал, что наличие ФП ассоциируется с увеличением риска развития некоторых клинических проявлений синдрома «хрупкости». В данных исследованиях суммарно принимали участие 31506 пациентов (средний возраст 66,5 лет; 70% мужчин), среди которых 1016 (3,3%) человек исходно имели ФП. За время наблюдения (медиана 56 мес) ФП возникла еще у 2052 (6,5%) пациентов. Таким образом, были проанализированы данные 3068 пациентов с наличием ФП и 27864 – без таковой. Наличие ФП увеличивало риск развития когнитивных и функциональных нарушений по сравнению с пациентами без ФП. Так, риск ухуд-

шения когнитивных способностей (снижение суммы баллов по шкале MMSE более чем на 3 балла) возрастал на 14% (относительный риск (ОР) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,26), риск развития деменции – на 30% (ОР 1,30; 95%ДИ 1,14-1,49), риск потери независимости в повседневной жизни – на 35% (ОР 1,35; 95%ДИ 1,19-1,54), риск поступления в центр специализированного ухода – на 53% (ОР 1,53; 95%ДИ 1,31-1,79).

В 2017 г. были опубликованы представляющие огромный интерес результаты ретроспективного исследования [19] по оценке клинических проявлений статуса «хрупкости» у 365 пациентов с ФП в возрасте ≥65 лет. Всем пациентам была выполнена комплексная гериатрическая оценка с расчетом индекса «хрупкости». Характеристика больных представлена в табл. 3. Только треть пациентов (33,2%) оказались «крепкими», преаения была выявлена у 18,6% больных, почти половина обследуемых (48,2%) были «хрупкими». Пероральные антикоагулянты получал лишь каждый третий пациент (34,2%), половина больных (49,9%) принимали антиагреганты, а каждый шестой (15,9%) пациент вообще не получал антитромботического лечения. При этом обследуемые пациенты принимали большое количество других лекарственных препаратов: 16,7% пациентов – 0-4 препарата, 49% пациентов – 5-9, 34,3% пациентов – 10 и более (включая антитромботические препараты).

Были обнаружены прямые взаимосвязи между статусом «хрупкости» и рисками инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечения по шкале HAS-BLED (рис. 1). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 23 мес; за это время умерло 38,6% больных. Интересно, что показатели общей

Table 3. Characteristics of patients with atrial fibrillation in the study of S. Kim et al. [adapted from 19]

Таблица 3. Характеристика пациентов с ФП в исследовании S. Kim и соавт. [адаптировано из 19]

Параметр	Значение
Средний возраст, лет	79,4
Возрастные подгруппы, %:	
65-74 года	26,6%
75-84 года	53,7%
≥85 лет	19,7%
Мужской пол, %	51,8%
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4,6 ± 1,4
HAS-BLED, баллы	2 (1; 2)
Индекс «хрупкости», баллы	0,33 (0,12; 0,75)
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное	
ФП – фибрилляция предсердий	

смертности не зависели от риска инсульта и кровотечения, но оказались значительно выше у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» и «прехрупкими». Сердечно-сосудистая смертность закономерно зависела от риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и оказалась ожидаемо выше у пациентов с суммой баллов 5-6 по сравнению с пациентами с суммой баллов 1-2 и 3-4. Риск кровотечения по шкале HAS-BLED не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность. Наиболее высокая частота сердечно-сосудистой смерти была зафиксирована у «хрупких» пациентов, при этом показатели смертности «крепких» и «прехрупких» пациентов оказались существенно ниже и практически не различались между собой.

В одном из более ранних исследований [20] с участием 207 пациентов с ФП, 130 из которых были «хрупкими» и 77 – «крепкими», были получены похожие результаты. Проспективное 6-месячное наблюдение за этими пациентами показало, что у «хрупких» пациентов риск смерти был выше почти в 3 раза (ОР 2,8; 95%ДИ 1,2-6,5; $p=0,01$), а кардиоэмболического инсульта – в 3,5 раза (ОР 3,5; 95%ДИ 1,0-12,0; $p<0,05$) по сравнению с «крепкими» пациентами при сопоставимом риске больших кровотечений (ОР 1,35; $p=0,34$).

Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что синдром старческой астении существенно увеличивает риск кардиоэмболического инсульта и смерти, но при этом не является значимым фактором риска больших кровотечений. Поэтому наличие синдрома старческой астении не должно являться противопоказанием для назначения антикоагулянтов, но требует более строгого контроля над терапией, а также коррекции или устранения факторов риска геморрагических осложнений. Учитывая более высокий риск инсульта и смерти, уместно предположить, что «хрупкие» пациенты с ФП с большей вероятностью извлекут пользу от антикоагулянтной терапии, чем «крепкие» пациенты.

Однако, несмотря на это, имеются данные, что «хрупким» пациентам с ФП антикоагулянты назначают значительно реже, чем «крепким», на что указывают, например, результаты ретроспективного исследования [21], среди 419 участников которого 51,3% пациентов с ФП при госпитализации в стационар не получали антикоагулянты. Пациенты, не получавшие антикоагулянты ($n=215$), были старше больных, принимавших антикоагулянты ($n=204$): средний возраст составил 87 против 83 лет ($p<0,001$). У пациентов без антикоагулянтов также оказались выше риск инсульта (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 против 4; $p=0,01$) и частота выявления вероятного синдрома «хрупкости» (81,4% против 52,5%; $p<0,001$). Проведенный анализ идентифицировал ряд факторов, оказывающих влияние на вероятность назначения ан-

тикоагулянтов пожилым пациентам с ФП. Так, сам по себе пожилой возраст снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95%ДИ 0,97-0,98; $p<0,001$), а риск кровотечений – на 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,74-0,97; $p=0,02$). Но самым значимым фактором неназначения антикоагулянтов оказался синдром «хрупкости», при наличии которого вероятность назначения антикоагулянтов была на 23% ниже (ОР 0,77; 95%ДИ 0,70-0,85; $p<0,001$), чем у «крепких» пациентов.

В настоящее время для профилактики инсульта у больных ФП в нашей стране разрешены к применению 3 пероральных антикоагулянта прямого действия (ППОАК): дабигатрана этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан и апиксабан. Возможности применения данных препаратов для профилактики инсульта у больных ФП были изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ): дабигатран – в RE-LY, ривароксабан – в ROCKET-AF, апиксабан – в ARISTOTLE и AVERROES. К сожалению, ни одно из этих исследований не содержит данных об участии «хрупких» пациентов, т. к. субанализ у данной категории пациентов не проводился.

Чуть позже были выполнены рандомизированные исследования с участием ППОАК у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО): RE-COVER и RE-COVER II – с дабигатраном, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE – с ривароксабаном, AMPLIFY – с апиксабаном, но только в одном из них принимали участие «хрупкие» пациенты с ВТЭО.

Так, в исследовании EINSTEIN-PE [22] участвовало 510 «хрупких» больных ВТЭО. Диагностическими критериями синдрома «хрупкости» являлись 3 показателя: возраст ≥ 75 лет, масса тела ≤ 50 кг, клиренс креатинина < 50 мл/мин. Анализ подгрупп показал, что, во-первых, у «хрупких» пациентов с ВТЭО в группах ривароксабана и варфарина частота неблагоприятных событий (рецидивы ВТЭО, большие или клинически значимые малые кровотечения) оказалась выше, чем у «крепких» пациентов. Во-вторых, у «хрупких» пациентов, получавших ривароксабан, частота рецидивов ВТЭО и кровотечений была ниже, чем у таких же пациентов, леченных низкомолекулярным гепарином (НМГ)/варфарином (2,7% против 3,6% для рецидивов ВТЭО и 12,6% против 16,8% для больших или клинически значимых малых кровотечений).

Спустя 3 года были опубликованы результаты объединенного анализа подгрупп исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [23]. Из обоих исследований на основании вышеперечисленных критериев были отобраны 1532 «хрупких» пациента, что составило 19% от общего количества участников. В группе ривароксабана было отмечено снижение риска большого кровотечения на 73% (ОР 0,27; 95%ДИ 0,13-0,54;

$p < 0,05$) и комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО+большое кровотечение) на 49% (ОР 0,51; 95%ДИ 0,34-0,77; $p < 0,05$), а также выявлена тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО (ОР 0,68; 95%ДИ 0,39-1,18) и большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 0,85; 95%ДИ 0,64-1,11) по сравнению с НМГ/варфарином.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные по участию «хрупких» пациентов в РКИ с ППОАК ограничены. Как и в более ранних работах, в РКИ частота неблагоприятных событий (рецидивы ВТЭО, крупные кровотечения) у «хрупких» пациентов была выше, чем у «крепких», при этом ривароксабан имел более благоприятный по сравнению с НМГ/варфарином профиль эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Следует отметить, что используемые в РКИ диагностические критерии «хрупкости» отличались от общепринятых, поэтому судить об истинном количестве действительно «хрупких» пациентов в РКИ не представляется возможным. Вообще, ни один из используемых в РКИ критериев «хрупкости» не входит в вышеупомянутые модели «хрупкости» L.P. Fried и K. Rockwood. В модели K. Rockwood учитывается индекс массы тела (ИМТ), который является более точным показателем, указывающим на наличие старческой астении, нежели собственно масса тела, поскольку у невысоких пациентов с низкой массой тела ИМТ может быть нормальным. В модель L.P. Fried ИМТ как самостоятельный критерий не входит, но при этом все равно учитывается, т. к. значения силы сжатия кисти нормируются в зависимости от ИМТ. Скорее всего, выбор данных диагностических критериев «хрупкости» в РКИ объясняется тем, что, во-первых, среди пациентов старше 75 лет с нарушением функции почек или низкой массой тела вероятность выявления действительно «хрупких» пациентов существенно выше. Во-вторых, для адекватной диагностики синдрома старческой астении необходимо выполнять комплексную гериатрическую оценку, что не было предусмотрено при планировании РКИ, поскольку это не входило в задачи исследований. При этом возраст, клиренс креатинина и масса тела – клинические параметры, которые учитываются при выполнении практически любого исследования, особенно РКИ, следовательно, эта информация доступна для последующего анализа.

В отсутствие доказательной базы, полученной в РКИ, очень актуальны исследования реальной клинической практики с участием «хрупких» пациентов. Результаты одного из таких исследований были опубликованы в 2018 г. [24]. Coleman C.I. и соавт. выполнили ретроспективный анализ страховой базы данных US Truven Market Scan. Среди 59089 больных ВТЭО были отобраны 6869 (11,6%) «хрупких» пациентов (сред-

ний возраст 82 ± 6 года; 36% мужчин), которые принимали ривароксабан ($n=1365$) или варфарин ($n=5504$). Статус хрупкости оценивали количественно при помощи алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator, включающего 21 показатель; пациентов считали «хрупкими» при индексе $\geq 0,12$. По сравнению с варфарином терапия ривароксабаном статистически значимо снижала риск комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО или большое кровотечение) на 25% (ОР 0,75; 95%ДИ 0,57-0,98) и отдельно рецидива ВТЭО на 35% (ОР 0,65; 95%ДИ 0,44-0,97). Риск больших кровотечений в группах ривароксабана и варфарина оказался сопоставимым (ОР 0,88; 95%ДИ 0,61-1,27), в том числе желудочно-кишечных (ОР 0,71; 95%ДИ 0,45-1,14) и внутричерепных (ОР 0,73; 95%ДИ 0,21-2,50).

Необходимо отметить, что при использовании диагностического алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator стандартным считается пороговое значение индекса «хрупкости» $\geq 0,20$, которое имеет чувствительность 35% и специфичность 91%. Однако исследователи расценили подобное соотношение чувствительность/специфичность как неоптимальное (к тому же, количество «хрупких» пациентов при таком диагностическом подходе оказалось в 2 раза меньше, и составило всего 6%), поэтому выбрали в качестве порогового более низкое значение индекса «хрупкости» ($\geq 0,12$), обладающее, по мнению авторов, более сбалансированным соотношением чувствительность/специфичность (66%/73%). При этом исследователи сравнили исходы лечения в зависимости от порогового значения индекса «хрупкости». Результаты оказались кардинально противоположными (табл. 4). Так, при использовании порогового значения индекса «хрупкости» $\geq 0,12$ ривароксабан оказался эффективнее вар-

Table 4. The risk of adverse events in “fragile” patients with venous thromboembolism depending on the threshold values of the index of “fragility” [adapted from 24]

Таблица 4. Риск неблагоприятных событий у «хрупких» пациентов с ВТЭО в зависимости от пороговых значений индекса «хрупкости» [адаптировано из 24]

Исход	ОР (95%ДИ)	
	Индекс $\geq 0,12$	Индекс $\geq 0,20$
Рецидив ВТЭО или большое кровотечение	0,75 (0,57-0,98)*	0,76 (0,45-1,28)
Рецидив ВТЭО	0,65 (0,44-0,97)*	1,05 (0,67-1,67)
Большое кровотечение	0,88 (0,61-1,27)	0,57 (0,35-0,96)*
* $p < 0,05$ – при сравнении групп ривароксабана и варфарина ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ВТЭО – венозные тромбозно-мозговые осложнения		

фарина в отношении профилактики рецидива ВТЭО и снижении риска комбинированной конечной точки (рецидив ВТЭО или большое кровотечение) при подобном риске большого кровотечения. При увеличении порогового значения индекса «хрупкости» до $\geq 0,20$ ривароксабан терял преимущества над варфарином по эффективности, но приобретал превосходство по безопасности и снижал риск большого кровотечения на 43% при сопоставимом риске рецидива ВТЭО. Однако вне зависимости от используемых пороговых значений индекса «хрупкости» терапия ривароксабаном имела более благоприятный профиль эффективности и безопасности, чем лечение варфарином. Результаты данной работы также демонстрируют важность грамотного выполнения комплексной гериатрической оценки и использования с этой целью стандартизованных и унифицированных алгоритмов и шкал.

В другом исследовании [25], результаты которого также опубликованы в 2018 г., В.К. Martinez и соавт. ретроспективно проанализировали ту же самую базу данных US Market Scan, но, в отличие от предыдущей работы, отбирали «хрупких» пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавших пероральные антикоагулянты в течение последних 12 мес. Использовали тот же самый диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator, но пациентов считали «хрупкими» при индексе $\geq 0,20$. Пациентам назначали либо варфарин, либо один из трех ППОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана ($n=1350$), ривароксабана ($n=2635$) и апиксабана ($n=1392$) была подобрана соответствующая «пара» из группы варфарина. Таким образом, всего в исследовании принимали участие 10754 «хрупких» пациента с ФП.

Через 2 года наблюдения из трех ППОАК только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/системной эмболии на 32% (ОР 0,68; 95%ДИ 0,49-0,95) и ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,48-0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95%ДИ 0,81-1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95%ДИ 0,31-1,75). Таким образом, результаты исследования В.К. Martinez и соавт. подтверждают профили эффективности и безопасности ривароксабана у «хрупких» пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики.

«Хрупкие» пациенты часто вынуждены одновременно принимать несколько лекарственных препаратов. Например, в одном из исследований [26] было показано, что среднее количество лекарственных препаратов у «крепких» пациентов составляет 4,6, у «прехрупких» – 6,1, а у «хрупких» – 7,1. При этом полипрагмазия (одновременный прием ≥ 5 лекарств) у «хрупких» пациентов ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных событий, в том числе, смерти.

В рамках РКИ ROCKET-AF с ривароксабаном был выполнен субанализ [27] у пациентов с ФП и полипрагмазией, который продемонстрировал сопоставимую с варфарином эффективность и безопасность ривароксабана даже у пациентов с ФП, принимающих одновременно 5-9 лекарственных препаратов. Количество таких пациентов в ROCKET-AF достигало 51%, еще 13% пациентов принимали ≥ 10 лекарств.

Заключение

Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья определяются наличием не только хронических заболеваний, но и гериатрических синдромов, среди которых лидирующим является синдром старческой астении. Несмотря на достаточно широкую распространенность, синдром старческой астении зачастую остается не диагностированным, приводя к развитию функциональной зависимости пациентов, снижению качества жизни, повышению числа госпитализаций и риска смерти. Доказано, что «хрупкие» пациенты с ФП имеют более высокий риск инсульта и смерти и, таким образом, по сравнению с «крепкими» пациентами с большей вероятностью получают пользу от назначения антикоагулянтов. Однако результаты исследований и опыт реальной клинической практики указывают на то, что «хрупкие» пациенты с ФП существенно реже «крепких» получают пероральные антикоагулянты. Более того, синдром «хрупкости» необоснованно является наиболее частым и весомым аргументом против назначения антикоагулянтов таким пациентам, при том, что его наличие ни в коем случае не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии. На частоту назначения антикоагулянтов «хрупким» пациентам с ФП, безусловно, оказывают влияние и недостаточный практический опыт их использования у этой категории пациентов, и небольшая доказательная база, и отсутствие клинических рекомендаций, регламентирующих назначение антикоагулянтов «хрупким» пациентам.

На сегодняшний день данные об участии «хрупких» пожилых пациентов в исследованиях с пероральными антикоагулянтами (как в РКИ, так и в исследованиях реальной практики) очень ограничены. При интерпретации результатов имеющихся исследований необходимо понимать, что в них используют различные диагностические алгоритмы старческой астении и разные пороговые значения индекса «хрупкости», что может оказывать существенное влияние на полученные результаты.

Исследование реальной клинической практики В.К. Martinez и соавт. продемонстрировало, что по сравнению с варфарином из трех ППОАК только терапия ривароксабаном снижала риск инсульта/системной эмболии и отдельно ишемического инсульта

у «хрупких» пациентов с ФП через 2 года наблюдения. При этом, как показал субанализ исследования ROCKET-AF, профиль эффективности и безопасности ривароксабана сохраняется у пациентов с ФП, принимающих одновременно 5-9 лекарственных препаратов. Однократный режим дозирования ривароксабана и календарная упаковка могут способствовать улучшению приверженности к лечению у пациентов с ФП и когнитивными нарушениями, что актуально и для «хрупких» пациентов. Все это дает основания реко-

мендовать ривароксабан для назначения «хрупким» пациентам с ФП.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

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

L.RU.MA.11.2018.1305

References / Литература

- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34:3028-34. doi:10.1093/eurheartj/ehs356.
- Aronow W.S. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet.* 2001;358:945-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)06111-6.
- Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol.* 1994;86:798-803. doi:10.1111/j.1365-2141.1994.tb04832.x.
- Gleerup G., Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46:715-8.
- Wilkerson W.R., Sane D.C. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:555-68. doi:10.1055/s-2002-36700.
- Simmonds M.J., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10:291-301. doi:10.3969/j.jissn.1671-5411.2013.03.010.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(3):e28-e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80.
- Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol.* 1991;1:263-76.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-56.
- Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A. et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24. doi:10.1186/1471-2318-8-24.
- Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al. Validation of the questionnaire for screening of a syndrome of a senile asthenia in outpatient practice. *Uspekhi Gerontologii.* 2017;30(2):236-42 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи Геронтологии.* 2017;30(2):236-42].
- Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A., Oude Voshaar R.C. 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.
- Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district-the "Crystal" study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(6):980-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x.
- Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:255-63.
- Bales C.W., Ritchie C.S. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:309-23. doi:10.1146/annurev.nutr.22.010402.102715.

- Hubbard R.E., Andrew M.K., Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults. *Age Ageing.* 2009;38:380-5. doi:10.1093/ageing/afp035.
- Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al. Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2333-41. doi:10.1001/archinte.162.20.2333.
- Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):E329-E336. doi:10.1503/cmaj.111173.
- Kim S., Yoon S., Choi J. et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2017;70:1-7. doi:10.1016/j.archger.2016.12.001.
- Perera V., Bajorek B.V., Matthews S. et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing.* 2009;38:156-62. doi:10.1093/ageing/afn293.
- Induruwa I., Evans N.R., Aziz A. et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):2178-83. doi:10.1111/ggi.13058.
- Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
- Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11:21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
- Coleman C.I., Turpie A.G.G., Bunz T.J., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Venous Thromboembolism. *The American Journal of Medicine.* 2018;131(8):933-8.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2018.02.015.
- Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008643. doi:10.1161/JAHA.118.008643.
- Herr M., Robine J.-M., Pinot J. et al. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2015; 24 (6): 637-646. doi:10.1002/pds.3772.
- Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B. et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2015;133(4):352-60. doi:10.1161/circulationaha.115.018544.

About the Authors:

Natalya M. Vorobyeva – MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Director of Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы

Надир Мигдатович Ахмеджанов*, Давид Васильевич Небиеридзе,
Ануш Сергеевна Сафарян

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

В статье обсуждается современная распространенность гиперхолестеринемии в повседневной клинической практике у пациентов различных категорий риска и подходы к ее коррекции в наиболее часто применяемых клинических рекомендациях. Показана высокая распространенность гиперхолестеринемии в условиях практического здравоохранения, мало меняющаяся с течением времени. Охарактеризованы существующие проблемы практического внедрения принципов здорового образа жизни как основы снижения сердечно-сосудистого риска и возможные пути их решения. Акцентируется внимание на малом количестве пациентов, реально принимающих статины, и еще меньшем – достигающих рекомендованных целевых уровней холестерина. Подчеркивается обоснованность более низких, по сравнению с предыдущими, целевых уровней холестерина в отечественных рекомендациях по коррекции дислипидемии для пациентов с доказанными обусловленными атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями и целесообразность в ряде случаев применения комбинированной гиполипидемической терапии (статины в сочетании с блокаторами кишечного всасывания холестерина, ингибиторами PCSK9, высокими дозами этила эйкозопентаеновой кислоты). Отмечается необходимость назначения статинов у лиц старше 75 лет, но при осторожном подходе. Особое внимание уделено обсуждению вопросов применения статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, обсуждается обоснованность назначения с этой целью фиксированных умеренных доз статинов, что является и научно обоснованным, и более реалистичным в практическом плане.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, статины, первичная и вторичная профилактика.

Для цитирования: Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6): 917-921. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921

Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues

Nadir M. Akhmedzhanov*, David V. Nebieridze, Anush S. Safaryan
National Research Center for Preventive Medicine
Petroverigskiy per., 10, Moscow 101990 Russia

The article discusses the current prevalence of hypercholesterolemia in everyday clinical practice in patients of different risk categories and approaches to its correction in the most frequently used clinical guidelines. High prevalence of hypercholesterolemia in practical health care with little change over time is shown. The existing problems of the practical implementation of the principles of a healthy lifestyle as the basis for reducing cardiovascular risk and possible solutions are described. Attention is focused on a low number of patients taking statins, and even less – reaching recommended target cholesterol levels. It is emphasized the validity of lower, compared to previous, target cholesterol levels in National recommendations on the correction of dyslipidemia in patients with proven atherosclerosis-related cardiovascular diseases as well as the feasibility in some cases of combined lipid-lowering therapy (statins in combination with intestinal cholesterol absorption blockers, PCSK9 inhibitors, high doses of ethyl eicosopentaenoic acid). It is commented the need to prescribe statins in persons older than 75 years, but with a careful approach. Particular attention is paid to the use of statins in the primary prevention of cardiovascular complications. The validity of prescribing fixed moderate doses of statins for this purpose is discussed, which is both scientifically based and more realistic in practical terms.

Keywords: hypercholesterolemia, statins, primary and secondary prevention.

For citation: Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. Correction of Hypercholesterolemia in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases: Features and Controversial Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):917-921. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-917-921

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

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обусловленная ими смертность в Российской Федерации одна из самых высоких в мире [1]. Артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и курение являются основными факторами

риска развития, прогрессирования и осложнений ССЗ. По сравнению с другими факторами риска гиперхолестеринемия вносит наибольший вклад в развитие инфаркта миокарда [2]. Среди лиц в возрасте от 25 до 64 лет, обследованных в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, проводившегося в 11 регионах Российской Федерации в 2012-2013 гг., 58,4% мужчин и 56,3% женщин имели гиперхолестеринемию (общий холестерин [ОХС] 5

Received / Поступила: 28.11.2018
Accepted / Принята в печать: 06.12.2018

ммоль/л и более) [3,4]. Этот показатель по сравнению с 2005-2007 гг. существенно вырос у мужчин и не изменился у женщин. Согласно отчету ВОЗ в Российской Федерации гиперхолестеринемия среди лиц в возрасте 25 лет и старше определялась у 47,8% мужчин и 56,4% женщин, соответственно [5].

Выявление и коррекция гиперхолестеринемии

Выявление и коррекция гиперхолестеринемии является важнейшим компонентом деятельности врача на всех этапах медицинской помощи. В соответствии с отечественными [6] и европейскими [7] рекомендациями исследование уровня холестерина (можно не натощак) в рамках плановой диспансеризации и последующего диспансерного наблюдения показано пациентам с установленными заболеваниями атеросклеротического генеза, АГ, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП). Всем пациентам с доказанными заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, независимо от исходного уровня холестерина [ИБС, стенозирующий периферический атеросклероз (50% и более), ишемический инсульт] показано назначение статинов с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, при невозможности его определения – общего холестерина. В отношении всех остальных пациентов дальнейшая тактика врача при известном уровне общего холестерина определяется риском смерти от любого ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE (низкий, умеренный, высокий или очень высокий). Тем не менее, при кажущейся простоте и научной обоснованности такого подхода по данным различных регистров, например, РЕКВАЗА частота определения уровня общего холестерина (ОХС) в первичном звене здравоохранения у пациентов с АГ и/или ИБС далека от должной [8,9].

Важно не только выявить гиперлипидемию (гиперхолестеринемия – как частный и прогностически наиболее важный вариант), но и включить ее в диагноз. Это позволит выбрать правильную врачебную тактику при последующем ведении пациента. Даже при диагностированной в условиях реальной клинической практики гиперхолестеринемии (у 85% из 18915 пациентов) среди пациентов высокого или очень высокого риска, обследованных в рамках наблюдательного исследования АРГО (2013 г.), охватившего практически все регионы Российской Федерации, большинство не принимало статины, а те, кто принимал, не достигали целевого уровня [10]. Среди причин отсутствия лечения статинами пациенты в анкете указали: «не назначали», «не улучшает самочувствие», «дорого», и крайне редко «побочные действия» и «противопоказания». С течением времени и получением новых научных данных о пользе коррекции гиперхолестеринемии ситуация в

практическом здравоохранении меняется мало. Об этом свидетельствуют данные исследования АЙСБЕРГ, проведенного в 2016 г. [11]. В исследование было включено 18489 пациентов, обратившихся к терапевту или кардиологу по месту проживания. В основном пациенты обращались по поводу АГ (90%) и/или ИБС (65%). Гиперхолестеринемия была выявлена у 84% обследованных, при этом средний уровень ОХС составил 6,2 ммоль/л. Частота применения статинов в зависимости от категории риска колебалась от 32% до 42%, а целевой уровень (по уровню общего холестерина 4,0-4,5 ммоль/л) был достигнут при высоком и очень высоком риске лишь в 5,0 и 5,7%, соответственно. Т.е. в двух крупных исследованиях, проведенных с интервалом в 3 года по схожему протоколу, не было получено данных, которые бы свидетельствовали о значимом улучшении ситуации с коррекцией гиперхолестеринемии у пациентов высокого и очень высокого риска при амбулаторном наблюдении.

Повышение эффективности коррекции гиперхолестеринемии

Среди возможных подходов к повышению эффективности коррекции гиперхолестеринемии с целью улучшения прогноза пациента в современных рекомендациях большое внимание уделяется вопросам улучшения приверженности пациента к назначенной терапии, в частности, статинами, и соблюдению рекомендаций врача по коррекции образа жизни. Еще одним не менее важным моментом является научная обоснованность, простота (четкий алгоритм действий) и реалистичность рекомендаций как для врача, так и для пациента.

Не вызывает сомнений, что коррекция образа жизни (полный отказ от курения, правильное питание с потреблением 400-500 г овощей и фруктов ежедневно, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела и исключение злоупотребления алкоголем) является абсолютно необходимым компонентом рекомендаций всем пациентам независимо от категории риска. Это подтверждается и в серии публикаций по результатам исследования PURE, а также в метаанализе исследований по влиянию курения на прогноз у данной категории пациентов [12]. В то же время практическая реализация этих рекомендаций, а именно – приверженность к их соблюдению сопряжена с большими проблемами. В США была проанализирована приверженность населения принципам здорового образа жизни за период с 1988 до 2006 гг. [13]. По результатам обследования репрезентативной выборки (n=3000) было установлено, что приверженность к соблюдению принципов здорового образа жизни (при учете всех 5 вышеуказанных компонентов) за период с 1988-1994 до 2002-2006 гг. сократилась с 15 до

8%. Только по двум компонентам за этот период отмечено улучшение ситуации – увеличилось количество не злоупотребляющих алкоголем и не курящих. По трем остальным компонентам ситуация существенно ухудшилась – увеличилось число лиц с ожирением, физически не активных, и не употребляющих рекомендуемое количество овощей и фруктов. Эти данные, безусловно, необходимо принимать в расчет при планировании профилактических программ в Российской Федерации и учитывать при моделировании практической пользы от их внедрения, особенно, с учетом задач по снижению смертности и увеличению продолжительности жизни в будущем.

Среди медикаментозных методов коррекции гиперхолестеринемии современные рекомендации, как отечественные, так и международные, во главу угла ставят статины. Это единственный класс гиполипидемических препаратов, для которого доказано снижение сердечно-сосудистой и общей смертности. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 4S наблюдали за 4444 пациентами с доказанной ИБС и средним уровнем общего холестерина 6,7 ммоль/л в течение 4,5 лет. Половина пациентов получала симвастатин (2/3 – 20 мг/д и 1/3 – 40 мг/д), а другая – плацебо. Уровень общего холестерина снизился на 25%, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 35% в группе, получавшей симвастатин, по сравнению с группой плацебо. Основным результатом исследования – снижение сердечно-сосудистой смертности на 35%, а общей смертности – на 30% в группе симвастатина по сравнению с группой плацебо [14]. В последующих исследованиях с применением больших доз различных статинов не удалось добиться дополнительного снижения ни сердечно-сосудистой, ни общей смертности, но было доказано дополнительное снижение рисков инфаркта миокарда и инсульта [15]. Эти данные подтверждают обоснованность проведения у пациентов с ИБС и ее эквивалентами интенсивной статинотерапии с целью максимального улучшения прогноза. Существуют множество национальных и международных рекомендаций для достижения этой цели. Принципиально их можно разделить на два подхода – по дозе статина (США и Великобритания), позволяющей достичь снижения холестерина ЛПНП более чем на 50% (розувастатин 20-40 мг или аторвастатин 40-80 мг – интенсивная терапия), или на 30-50% (розувастатин 5-10 мг, аторвастатин 10-20 мг, симвастатин 20-40 мг, питавастатин 4 мг – умеренно интенсивная терапия) [16], и ориентированные на целевые уровни холестерина ЛПНП (большинство остальных рекомендаций, в том числе – отечественные, Европейские, Диабетической ассоциации США) [6,7]. Отечественные рекомендации по диагностике и лечению гиперлипидемии ставят для пациентов очень

высокого риска более жесткие по сравнению с Европейскими целевые уровни холестерина ЛПНП – <1,5 ммоль/л против <1,8 ммоль/л, соответственно. В рекомендациях Диабетической ассоциации США целевой уровень холестерина ЛПНП для пациентов экстремально высокого риска (например, инфаркт миокарда у пациента с сахарным диабетом) установлены еще более жесткие целевые уровни холестерина ЛПНП – <1,4 ммоль/л. Связано это с тем, что к моменту предложения более низких целевых уровней холестерина ЛПНП были опубликованы данные двух крупных исследований IMPROVE-IT и FOURIER, в которых было показано, что добавление к статину у больных ИБС эзетимиба (блокатора кишечного всасывания холестерина) или эволокумаба (ингибитора PCSK9) позволяет снизить уровень холестерина ЛПНП до 0,9-1,4 ммоль/л при дополнительном снижении на 7-15% риска сердечно-сосудистых осложнений. Обоснованность снижения целевого уровня холестерина ЛПНП для пациентов с ИБС подтверждают результаты недавно опубликованного исследования ODYSSEY OUTCOMES, в котором добавление ингибитора PCSK9 алирокумаба к терапии статином или статином в комбинации с эзетимибом пациентам, перенесшим острый коронарный синдром, впервые статистически значительно снизило даже общую смертность [17-19]. Т.е. доказательная база для более интенсивного снижения холестерина ЛПНП у больных ИБС, безусловно, есть, но, как было показано ранее, даже прежние целевые уровни в реальной клинической практике достигаются крайне редко. Возможно, модификация отечественных рекомендаций с ориентацией на дозу статина при первичном назначении пациенту с ИБС (по типу рекомендаций США и Великобритании) упростит алгоритм гиполипидемической терапии и сделает его более приближенным к реальной терапевтической практике. При дальнейшем наблюдении за пациентом в случае недостижения целевого уровня холестерина ЛПНП возможно усиление терапии за счет добавления ингибитора кишечного всасывания холестерина (эзетимиба) или ингибиторов PCSK9 (алирокумаб или эволокумаб). Фактически такая схема лечения предлагается в новых американских рекомендациях АНА/ACC (2018) [16]. Дополнительное снижение рисков у пациентов с ИБС, получающих статины, но у которых сохраняется повышенный уровень триглицеридов, как показано в недавно опубликованном исследовании REDUCE-IT [20], может быть достигнуто при добавлении высоких доз этила эйкозопентаеновой кислоты (4 г/сут). В это исследование было включено 8179 пациентов, медиана наблюдения составила 4,9 лет. В качестве первичной конечной точки оценивали суммарно сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, коронарную реваскуляри-

зацию и нестабильную стенокардию. Риск первичной конечной точки был на 25% ниже ($p \leq 0,001$) в группе, получавшей этил эйкозопентаеновой кислоты по сравнению с группой плацебо.

Пациентам старших возрастных групп (75 лет и старше) гиполипидемическая терапия с целью вторичной профилактики показана, но должна назначаться, начиная с более низких доз, и с учетом не только паспортного, но и «биологического» возраста.

Больше спорных моментов возникает при обсуждении применения гиполипидемических препаратов в первичной профилактике ССЗ. Назначение гиполипидемической терапии пациентам с семейной гиперхолестеринемией вопросов не вызывает – «чем раньше, тем лучше».

В то же время гиполипидемическая терапия у пациентов умеренного, высокого и очень высокого риска вызывает вопросы, в основном, это пациенты с АГ. Так, по нашим данным, среди обследованных ранее 1453 пациентов с АГ в категорию умеренного, высокого и очень высокого риска по SCORE попали 56%, 15% и 9% обследованных, соответственно. Средний ($M \pm m$) уровень общего холестерина составил $6,47 \pm 0,03$ ммоль/л, при этом статины не получали 91%, 90% и 93% пациентов, соответственно. Основными корректируемыми факторами, определявшими категорию риска у этих пациентов, были курение и систолическое артериальное давление.

Целесообразность назначения таким пациентам умеренно интенсивной терапии статинами с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений была убедительно доказана в исследованиях ASCOT и HOPE-3 [21,22].

Так, в рандомизированное плацебоконтролируемое исследование ASCOT было включено 10305 пациентов с АГ и уровнем ОХС $\leq 6,5$ ммоль/л. Помимо антигипертензивной терапии пациенты получали 10 мг аторвастатина или плацебо. Планировалось наблюдение в течение 5 лет, но исследование было прекращено через 3,3 года наблюдения. В группе, получавшей аторвастатин, риск фатального и нефатального инсульта был статистически значимо ниже на 27% ($p=0,024$), всех сердечно-сосудистых событий – на 21% ($p=0,0005$) и всех коронарных событий – на 29% ($p=0,0005$). Риск всех смертей был также ниже на 13% ($p=0,16$) в группе, получавшей аторвастатин, по сравнению с плацебо [21].

В проведенное позднее двойное слепое плацебоконтролируемое исследование HOPE-3 было включено 12705 пациентов умеренного риска, которые полу-

чали 10 мг розувастатина или плацебо. Оценивались смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт и инсульт, проведенные реваскуляризации, развитие сердечной недостаточности и случаи успешной реанимации после остановки сердца. Срок наблюдения составил 5,6 лет. Риск первичной и вторичной конечных точек в группе, получавшей розувастатин, по сравнению с плацебо был ниже на 24% ($p=0,0002$) и 25% ($p \leq 0,0001$), соответственно [22].

Принимая во внимание результаты этих ставших классическими исследований, целесообразно, по-видимому, согласиться с тактикой назначения умеренно интенсивной статинотерапии (5-10 мг розувастатина, 10-20 мг аторвастатина, 20-40 мг симвастатина или 4 мг питавастатина) [16], а не добиваться достижения соответствующего целевого уровня холестерина ЛПНП [7]. Достижение целевого уровня потребует высоких доз статинов, что явно не реалистично, т.к. в условиях реальной клинической практики даже пациенты, уже перенесшие инфаркт миокарда и реваскуляризацию миокарда, крайне редко постоянно принимают рекомендованную высокоинтенсивную терапию статинами (20-40 мг розувастатина или 40-80 мг аторвастатина) [10].

Использование статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старше 75 лет рассматривать можно, но при этом следует, как и при вторичной профилактике, учитывать не только паспортный, но и «биологический возраст». Также следует учитывать меньшую доказательную базу пользы от назначения статинов этим пациентам, и соотношение пользы и возможных рисков [23].

Закключение

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость коррекции гиперхолестеринемии с помощью статинов для улучшения прогноза пациентов. При этом следует учитывать не только суммарный риск по SCORE, но и диагноз пациента (первичная или вторичная профилактика), что позволит более обосновано и реалистично подходить к коррекции гиперхолестеринемии.

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. Shalnova S.A., Conradi A.O., Karpov Yu.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study "Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia". Russian Journal of Cardiology. 2012;5:6-11. (In Russ.) [Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология Сердечно-сосудистых заболеваний в разных регионах России». Российский Кардиологический Журнал. 2012;5:6-11].
2. 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. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). Prophylactic Medicine. 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].
4. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) [Муромтцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11].
5. Balanova Y.A., Vilkov V.G., Dotsenko A.N., et al., The results of second stage of monitoring of epidemiological situation of arterial hypertension in the Russian Federation (2005-2007), conducted within framework of the Federal Social Program "Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in the Russian Federation". Information-statistical compendium. Moscow: GNITS PM; 2008. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Вилков В.Г., Доценко А.Н. и др. Результаты второго этапа мониторингирования эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2005-2007 гг.), проведенного в рамках ФЦП «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М.: ГНИЦ ПМ; 2008.
6. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). [cited by Dec 12, 2018]. Available from: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). [цитировано 12.12.2018]. Доступно на: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf]
7. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
8. Zagrebelskiy A.V., Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., et al. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVASA Register data. Prophylactic Medicine. 2016;19(1):9-14. (In Russ.) [Заребелский А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. Профилактическая Медицина. 2016;19(1):9-14].
9. Martsevich S.Yu., Gaisenk O.V., Tripkosh S.G., et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register) Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):362-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):362-7]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367.
10. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of prevalence of hypercholesterolemia in outpatient practice (According to ARGO research): Part 1. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., и соавт. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
11. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;4(29):5-17. (In Russ.) [Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ - диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;4(29):5-17].
12. Miller V., Mente A., Dehghan M., et al. on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017;390:2037-49. doi:10.1016/S0140-6736(17)32253-5.
13. King D.E., Mainous III A.G., Carnemolla M., et al. Adherence to Healthy Lifestyle Habits in US Adults, 1988-2006. Am J Med. 2009;122:528-34. doi:10.1016/j.amjmed.2008.11.013.
14. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet. 1994;344(8934):1383-9. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
15. Spector R., Snapinn S.M. Statins for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: The Right Dose. Pharmacology. 2011;87:63-9. doi:10.1159/000322999.
16. Stone N.J., Bailey A.L., Jones D.W., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2018;000:e000-e000. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
17. Cannon C.P., Michael A. et al. for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
18. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
19. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al., ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
20. Bhatt D.L., Steg G., Miller M., et al., for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2018 Nov 10. doi:10.1056/NEJMoa1812792. [Epub ahead of print]
21. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., et al., for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
22. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016;374:2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176.
23. Singh S., Zieman S., Go A.S., et al. Statins for Primary Prevention in Older Adults-Moving Toward Evidence-Based Decision-Making. J Am Geriatr Soc. 2018;66(11):2188-96. doi:10.1111/jgs.15449.

Сведения об авторах:

Ахмеджанов Надир Мигдатович – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ
Сафарян Ануш Сергеевна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений, НМИЦ ПМ

About the Authors:

Nadir M. Akhmedzhanov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Research Center for Preventive Medicine
David V. Nebieridze – MD, PhD, Professor, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Research Center for Preventive Medicine
Anush S. Safaryan – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Research Center for Preventive Medicine

Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES

Юрий Александрович Карпов*

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

Целью обзора является представление недавно опубликованных результатов исследования ODYSSEY OUTCOMES и обсуждение их значимости для клинической практики. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, относятся к группе очень высокого риска повторных ишемических сердечно-сосудистых осложнений, особенно в течение первого года после события. Применение статинов в максимально переносимых дозах у данной группы пациентов не всегда приводит к достижению целевых уровней атерогенных липопротеинов. Ингибиторы PCSK9, назначаемые дополнительно к статинам, позволяют добиваться достижения и поддержания более низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности, что приводит к улучшению прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений. По результатам исследования ODYSSEY OUTCOMES терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома сопровождалась снижением риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий, и была ассоциирована со снижением смерти от любых причин. Преимущества алирокумаба в отношении сердечно-сосудистых исходов были наиболее выражены в подгруппе пациентов с исходными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,6$ ммоль/л. Полученные результаты являются значимыми с клинической точки зрения и могут сыграть важную роль в улучшении прогноза у пациентов, имеющих наиболее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: алирокумаб, ингибиторы PCSK9, липидснижающая терапия, гиперхолестеринемия, острый коронарный синдром, большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Для цитирования: Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):922-934. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial

Yuri A. Karpov*

National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

The aim of this review was to present the recently published results of ODYSSEY OUTCOMES trial and discuss the clinical perspective of these data. Patients with acute coronary syndrome are at very high risk of recurrent ischemic cardiovascular complications, especially during the first year after the event. The use of high-intensity statin therapy in this group of patients does not always lead to the achievement of target levels of atherogenic lipoproteins. PCSK9 inhibitors, administered in addition to statins, can provide additional reduction of low-density lipoprotein cholesterol, which leads to further improvements of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. According to the latest results from ODYSSEY OUTCOMES trial, among patients with recent acute coronary syndrome, who were receiving high-intensity statin therapy, the risk of recurrent ischemic cardiovascular events was lower among those who were treated with alirocumab than among those who received placebo. The treatment with alirocumab in patients with recent acute coronary syndrome was associated with reduction in death from any causes. The absolute risk reduction with alirocumab was the most prominent in the subpopulation of patients with low-density lipoprotein cholesterol $\geq 2,6$ mmol/l at baseline. These results have implication for clinical practice and may play an important role for the improvement of outcomes in patients at highest cardiovascular risk after acute cardiovascular syndrome.

Keywords: alirocumab, PCSK9 inhibitors, lipid-lowering treatment, hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, major adverse cardiovascular events.

For citation: Karpov Y.A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):922-934. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuri_karpov@inbox.ru

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений, что холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является причинным фактором в патофизиологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперты Европейского общества по изучению атеро-

склероза опубликовали Консенсус, в котором на основании анализа огромного массива данных как наблюдательных, так и рандомизированных клинических исследований пришли к заключению о наличии исключительно устойчивой дозозависимой линейной связи между уровнем ХС ЛПНП в крови и риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. И этот риск возрастает с увеличением продолжительности воздействия ХС ЛПНП. По этой причине любой

Received / Поступила: 27.11.2018

Accepted / Принята в печать: 29.11.2018

механизм снижения концентрации ХС ЛПНП в плазме крови приводит к уменьшению риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний пропорционально абсолютному снижению концентрации ХС ЛПНП и общей длительности циркуляции в сосудистом русле низкого уровня ХС ЛПНП [1]. Поскольку ХС ЛПНП является важнейшим предиктором развития сердечно-сосудистых событий, основной целью липидснижающей терапии является эффективное снижение этого показателя с достижением целевых значений в соответствии с современными рекомендациями [2].

Пациенты с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) представляют важнейшую клиническую группу, имеющую очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно, в течение первого года после события. Т. Jernberg и соавт. проводили ретроспективное когортное исследование на основании данных Шведского национального регистра по 108315 пациентам, госпитализированным с инфарктом миокарда (ИМ) [3]. Кумулятивный риск комбинированной первичной конечной точки, включавшей ИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, равнялся 13,3% и 18,3% в течение первых 6 и 12 мес, соответственно. Среди пациентов, у которых эти события наступали в течение года, у 55,5% развивался повторный нефатальный ИМ, у 13,4% – нефатальный инсульт, и 31,0% умирали от сердечно-сосудистых причин. Кроме того, 4,2% пациентов умирали в течение 1 года после перенесенного ИМ от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми событиями. Старший возраст, ИМ или инсульт в анамнезе, сахарный диабет, сердечная недостаточность и отсутствие проведенной коронарной реваскуляризации независимо ассоциировались с высоким риском сердечно-сосудистых событий и смертью [3]. Высокая частота повторных событий в течение 1-го года после ОКС, несмотря на проводимое оптимальное с точки зрения действующих рекомендаций лечение, направленное на улучшение прогноза, была подтверждена также по результатам других наблюдательных и рандомизированных клинических исследований [4-6].

Высокоинтенсивная терапия статинами или терапия статинами в максимально переносимых дозах с целью достижения и поддержания целевых уровней ХС ЛПНП является ключевым фактором улучшения прогноза у пациентов, перенесших ОКС [2, 7, 8]. В соответствии с Европейскими рекомендациями по коррекции дислипидемии у таких пациентов необходимо добиваться целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [2]. Ряд пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек 3-4 стадии, развитие ОКС в молодом возрасте, по-

вторные ОКС, несмотря на достижение целевых значений ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л), могут иметь преимущество от более агрессивной липидснижающей терапии с достижением более низких целевых цифр ХС ЛПНП [7]. Российские рекомендации VI пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена для всех пациентов очень высокого риска, включая пациентов с ОКС, устанавливают целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л [8].

Проблема недостижения целевых уровней ХС ЛПНП в клинической практике

В реальной клинической практике большинство пациентов, перенесших ОКС, не достигают целевых значений ХС ЛПНП при назначении традиционных липидснижающих препаратов [9-12]. По данным исследования реальной клинической практики EUROASPIRE IV, которое проводилось в 24 странах в 2012-2015 гг., включая Россию, только одна треть пациентов получали высокоинтенсивную терапию статинами через 6-36 мес (медиана – 1,35 года [межквартильный размах 0,95-1,93]) после ОКС или плановой коронарной реваскуляризации, при этом целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л был отмечен лишь у 19,3% пациентов [10]. Недавно представленные результаты более позднего исследования EUROASPIRE V свидетельствуют о том, что в 2016-2018 гг. произошло некоторое улучшение ситуации, и количество пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию липидснижающими препаратами после перенесенного коронарного события увеличилось в 2 раза по сравнению с данными за 2012-2015 гг. Однако, несмотря на это, доля пациентов, которые после ОКС или плановой коронарной реваскуляризации достигают целевого уровня ХС ЛПНП, остается крайне низкой, и даже на фоне высокоинтенсивной липидснижающей терапии составляет 32%. По сравнению с данными EUROASPIRE IV этот показатель за прошедшие 3 года вырос только на 7% [11].

Помимо проблем, связанных с приверженностью врачей к рекомендациям по липидснижающей терапии, а пациентов – к лечению липидснижающими препаратами, одной из причин сложности достижения целевых значений ХС ЛПНП является достаточно высокая распространенность тяжелых форм гиперхолестеринемии (в том числе, семейных форм), особенно среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте. D. Nanchen и соавт. с помощью двух разных диагностических алгоритмов оценивали распространенность гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХС) среди пациентов с ОКС (n=4778). На момент госпитализации Голландские диагностические критерии позволили установить определенный или веро-

ятный диагноз СГХС у 1,6% и возможный диагноз СГХС – у 17,8% пациентов с ОКС, а Британские диагностические критерии выявили 5,4% пациентов с возможной СГХС. Среди пациентов, перенесших ОКС в молодом возрасте (мужчины <55 лет; женщины <60 лет), при применении Голландских диагностических критериев определенная/вероятная СГХС была выявлена у 4,8%, а возможная – у 47,1% [13]. Полученные результаты указывают, что у пациентов с ОКС распространенность СГХС в 3-6 раз выше, чем установленная в основной популяции с помощью тех же диагностических алгоритмов [14]. Через год после развития ОКС на фоне терапии высокими дозами статинов только 4,6% пациентов с определенным/вероятным диагнозом СГХС достигали целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [13]. В соответствии с недавно опубликованными данными среди российских пациентов, госпитализированных в связи с ОКС, распространенность тяжелой гиперхолестеринемии (ХС ЛПНП ≥ 5,0 ммоль/л) может достигать 10% [15].

Rallidis с соавт. исследовали распространенность гетерозиготной СГХС у 320 пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте до 35 лет. С помощью Голландских диагностических критериев у 20,3% пациентов была выявлена определенная/вероятная СГХС, и у 50,9% – возможная СГХС. Через 2 года после развития ИМ 84,3% пациентов с определенной/вероятной СГХС принимали статины, в том числе, 23,3% получали высокоинтенсивную терапию статинами. Из 10 пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию, только у 1 (2,3%) наблюдалось достижение целевых значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Наличие у пациента, перенесшего ИМ, определенной/вероятной СГХС ассоциировалось с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий независимо от применения статинов, пола, продолжения курения после инфаркта, сопутствующей артериальной гипертензии или сахарного диабета (отношение рисков (ОР) 1,615; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,038-2,512; $p=0,03$) [16].

Другой проблемой, осложняющей достижение целевых значений ХС ЛПНП, является непереносимость статинов. В целом статины хорошо переносятся, но частота нежелательных реакций, наиболее распространенной из которых является миалгия, может достигать 17% и выше, что часто приводит к снижению дозы или отмене препарата [17-19]. По данным анкетирования 1220 пациентов с дислипидемией, прекративших прием статинов, у 62% пациентов из этой группы развитие нежелательных реакций явилось основной причиной прекращения терапии [19]. M.C. Serban с соавт. в ретроспективном когортном исследовании изучили данные 105329 пациентов 66 лет и старше, ранее госпитализированных по поводу ИМ, которым

были назначены статины при выписке из стационара. Более половины пациентов (52,8%) продемонстрировали высокую степень приверженности терапии статинами. Непереносимость статинов, которую авторы выявляли в случае отмены или титрования препарата в сторону понижения дозы на фоне развития нежелательных реакций или одновременного назначения эзетимиба, а также смены трех и более препаратов в течение года была установлена у 1,65% пациентов. Непереносимость статинов ассоциировалась с увеличением частоты коронарных событий (повторный ИМ или коронарная реваскуляризация) на 43% (отношение рисков [ОР] 1,51; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,34-1,70) и повторного ИМ на 36% (ОР 1,50; 95%ДИ 1,30-1,73) по сравнению с пациентами, имеющими высокую степень приверженности терапии статинами [20].

Открытие механизма действия фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), а также поиск новых возможностей снижения ХС ЛПНП, особенно у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска, больных с СГХС и непереносимостью статинов определили разработку новой группы лекарственных средств – моноклональных антител к данному ферменту. Алирокумаб является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG 1), которое обладает высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Алирокумаб ингибирует связывание циркулирующей в крови PCSK9 с рецепторами ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к увеличению количества этих рецепторов и активному выведению циркулирующих ЛНП из системного кровотока. Поскольку рецепторы ЛНП также связывают богатые триглицеридами (ТГ) ремнантные липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), алирокумаб может снижать уровни аполипопротеина В (апо В), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС ЛнВП) и ТГ. Алирокумаб может также снижать уровень липопротеина (а), несмотря на то что рецепторы ЛНП обладают низким сродством к ним. Точный механизм данного эффекта пока не установлен [21]. В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлена в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY. Программа представлена рядом плацебо-контролируемых и эзетимиб-контролируемых исследований, в которых алирокумаб изучался как в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний к лечению статинами, так и при назначении в

дополнение к другой липидснижающей терапии при ее недостаточной эффективности [22-29]. Большинство пациентов, включенных в исследования программы, имели установленный диагноз атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, получали максимально переносимые дозы статинов (или имели установленную непереносимость статинов) и не достигали целевых уровней атерогенных липопротеинов [30-34]. В исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба в снижении ХС ЛПНП и других атерогенных липопротеинов при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. При этом липидснижающий эффект препарата развивался в течение 15 дней после первого введения алирокумаба, достигая максимума примерно через 4 нед. Эффективность сохранялась на протяжении всей продолжительности исследуемого лечения (до 78 нед в исследовании ODYSSEY LONG TERM). Однако до настоящего времени было недостаточно данных о влиянии алирокумаба на долгосрочный прогноз. Вторичный анализ данных по безопасности, полученных в исследовании ODYSSEY LONG TERM, показал, что в группе алирокумаба кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий (смерти от ИБС, нефатального ИМ, ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации) была значимо ниже по сравнению с группой плацебо (ОР 0,52; 95%ДИ 0,31-0,90; $p=0,02$) [30]. В связи с этим интересны недавно опубликованные результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY OUTCOMES, главной целью которого была оценка влияния алирокумаба на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов, недавно перенесших ОКС [35].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES

Исследование ODYSSEY OUTCOMES, в котором приняли участие 18924 пациента, перенесших ОКС, в том числе 1109 пациентов – в Российской Федерации, проводилось с ноября 2012 г. по ноябрь 2017 г. в 1315 исследовательских центрах в 57 странах мира. Основной целью исследования было изучение влияния продолжительной терапии алирокумабом на частоту возникновения больших сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от ИБС, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у пациентов с перенесенным ОКС. Другими целями являлись оценка безопасности и переносимости алирокумаба, влияния препарата на показатели липидного обмена. В исследование включали пациентов обоих полов в возрасте 40 лет и старше, у которых в течение последних

52 нед имела место экстренная госпитализация по поводу ОКС (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии). Сразу после визита скрининга пациентов включали во вводный период, во время которого они в течение 2-16 нед получали высокоинтенсивную терапию статинами (аторвастатин в дозе 40 или 80 мг или розувастатин в дозе 20 или 40 мг, или один из этих препаратов в максимально переносимой дозе). По усмотрению исследователя допускалось добавление к терапии нестатиновых липидснижающих лекарственных препаратов. Пациентов, у которых, несмотря на интенсивную терапию статинами, уровень липидов не поддавался достаточному контролю, в дальнейшем рандомизировали для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к получаемой терапии. Условиями включения являлось соответствие по меньшей мере одному из следующих критериев: ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,81$ ммоль/л) или апо В ≥ 80 мг/дл ($\geq 0,8$ г/л) или ХС ЛнеВП ≥ 100 мг/дл ($\geq 2,59$ ммоль/л). В исследование не включали пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, наличием в анамнезе хронической сердечной недостаточности III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), не поддающейся лечению, или при фракции выброса левого желудочка $< 25\%$, геморрагического инсульта, а также с противопоказаниями к статинам или другим липидснижающим лекарственным препаратам. Критериями исключения являлись также гепатит В или С, повышение ТГ более 400 мг/дл (4,52 ммоль/л), печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), или креатинфосфокиназы более 3 норм, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², применение фибратов (кроме фенофибрат или фенофибровой кислоты) и повторный ОКС в течение 2 нед перед рандомизацией. Рандомизацию проводили не ранее, чем через 4 нед после развития ОКС, при этом не включали пациентов, у которых планировалось проведение коронарной реваскуляризации после рандомизации, или она была выполнена менее чем за 2 нед до визита рандомизации.

После подтверждения соответствия критериям включения пациенты были рандомизированы для назначения алирокумаба или плацебо в дополнение к уже получаемому лечению. Исходные группы были сопоставимы между собой, медиана возраста составляла 58 лет, в обеих группах преобладали мужчины (74,7% в группе алирокумаба и 74,9% в группе плацебо), в анамнезе у большинства пациентов была артериальная гипертензия (65,6% в группе алирокумаба и 63,9% в группе плацебо; табл. 1). Другими сопутствующими заболеваниями, встречающимися с наибольшей частотой, были сахарный диабет (28,5% и

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Included in the ODYSSEY OUTCOMES Study

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ODYSSEY OUTCOMES

Параметры	Алирокумаб (n = 9462)	Плацебо (n = 9462)
Исходные демографические характеристики		
Возраст, годы	58,5 ± 9,3	58,6 ± 9,4
Женский пол, n (%)	2390 (25,3)	2372 (25,1)
Анамнез		
Артериальная гипертензия, n (%)	6205 (65,6)	6044 (63,9)
Сахарный диабет, n (%)	2693 (28,5)	2751 (29,1)
Курение, n (%)	2282 (24,1)	2278 (24,1)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	1790 (18,9)	1843 (19,5)
ЧКВ, n (%)	1626 (17,2)	1615 (17,1)
АКШ, n (%)	521 (5,5)	526 (5,6)
Инсульт, n (%)	306 (3,2)	305 (3,2)
Заболевания периферических артерий, n (%)	373 (3,9)	386 (4,1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1365 (14,4)	1449 (15,3)
Исходные характеристики ОКС		
Время от ОКС до рандомизации, мес	2,6 (1,7-4,4)	2,6 (1,7-4,3)
Тип ОКС		
ИМбпST, n (%)	4574 (48,3)	4601 (48,6)
ИМнST, n (%)	3301 (34,9)	3235 (34,2)
Нестабильная стенокардия, n (%)	1568 (16,6)	1614 (17,1)
Реваскуляризация в связи с ОКС, n (%)	6798 (71,8)	6878 (72,7)
Исходные показатели липидного обмена		
ХС ЛПНП, мг/дл	87 (73-104)	87 (73-104)
ХС ЛнеВП, мг/дл	115 (99-136)	115 (99-137)
Аполипопротеин В, мг/дл	79 (69-93)	80 (69-93)
ХС ЛПВП, мг/дл	43 (37-50)	42 (36-50)
Триглицериды, мг/дл	129 (94-181)	129 (95-183)
Липопротеин (а), мг/дл	21 (7-59)	22 (7-60)
Исходная липидснижающая терапия		
Высокие дозы аторвастатина/розувастатина, n (%)	8380 (88,6)	8431 (89,1)
Низкие или средние дозы аторвастатина/розувастатина, n (%)	830 (8,8)	777 (8,2)
Другие статины, n (%)	19,0 (0,2)	27 (0,3)
Эзетимиб с/без статинов, n (%)	269 (2,8)	285 (3,0)
Без липидснижающей терапии*, n (%)	87 (0,9)	91 (1,0)
Другая исходная терапия, влияющая на прогноз		
Аспирин, n (%)	9050 (95,6)	9036 (95,5)
P2Y ₁₂ агонисты, n (%)	8296 (87,7)	8245 (87,1)
иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	7356 (77,7)	7360 (77,8)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	7998 (84,5)	7992 (84,5)
Данные представлены в виде M±SD или Me (Q1-Q3), если не указано иное		
*Пациенты, не получающие терапию статинами, допускались к участию в исследовании только при наличии подтвержденной непереносимости статинов		
ОКС – острый коронарный синдром; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМнST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛнеВП – холестерин липопротеинов, не относящихся к липопротеинам высокой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента		

29,1%) и перенесенный ИМ (18,9% и 19,5% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно). Медиана времени, прошедшего с момента индексного, то есть, послужившего критерием включения ОКС, составляла 2,6 мес. Примерно у половины рандомизированных пациентов индексный ОКС был представлен ИМ без подъема сегмента ST (48,4% и 48,7%), у 35,0% и 34,2% пациентов – ИМ с подъемом сегмента ST и у 16,6% и 17,1% – нестабильной стенокардией в группе алирокумаба и плацебо, соответственно. При этом примерно 72% пациентов была выполнена реваскуляризация в связи ОКС. Исходно средний уровень ХС ЛПНП составлял 92±31 мг/дл (2,38±0,80 ммоль/л), причем 92,5% пациентов были включены на основании критерия ХС ЛПНП ≥ 70 мг/дл. Уровни других показателей липидного обмена представлены в табл. 1. На момент рандомизации 88,8% пациентов получали липидснижающую терапию высокими дозами аторвастатина или розувастатина. Низкие или средние дозы аторвастатина или розувастатина получали 8,8% и 8,2% пациентов в группе алирокумаба и плацебо, соответственно, 2,8% и 3,0% получали эзетимиб, и около 1% пациентов не получали липидснижающую терапию в связи с подтвержденной непереносимостью статинов (табл. 1). Через 1 год наблюдения высокоинтенсивную терапию статинами продолжали получать 84,7% пациентов в группе алирокумаба и 86,2% в группе плацебо, а через 3 года – 82,8% и 86,6% пациентов в каждой группе, соответственно.

Начиная с визита рандомизации пациенты в двойном слепом режиме получали алирокумаб или плацебо каждые 2 нед на протяжении всего периода лечения. Исследуемый препарат вводили подкожно, начальная доза алирокумаба составляла 75 мг. В дальнейшем было предусмотрено заслепленное титрование дозы: увеличение до 150 мг в случае сохраняющегося в течение первого месяца уровня ХС ЛПНП ≥ 50 мг/дл (1,29 ммоль/л), с возможностью дальнейшего снижения или заслепленного перевода на плацебо в случае получения двух последовательных значений ХС ЛПНП < 15 мг/дл (0,39 ммоль/л). Коррекция дозы осуществлялась автоматически, без ведома сотрудников исследовательского центра или пациентов. Чтобы не нарушить слепой режим исследования, исследователям не сообщали значения показателей липидов пациентов после рандомизации.

Медиана длительности лечения составила 2,8 (Q1-Q3 2,3-3,4) года. Для 8242 (44%) пациентов лечение продолжалось в течение 3 лет и дольше. Преждевременная отмена лечения имела место у 1343 (14,2%) пациентов в группе алирокумаба и у 1496 (15,8%) – в группе плацебо, 730 (7,7%) пациентов были переведены с алирокумаба на плацебо по результатам двух последовательных значений ХС

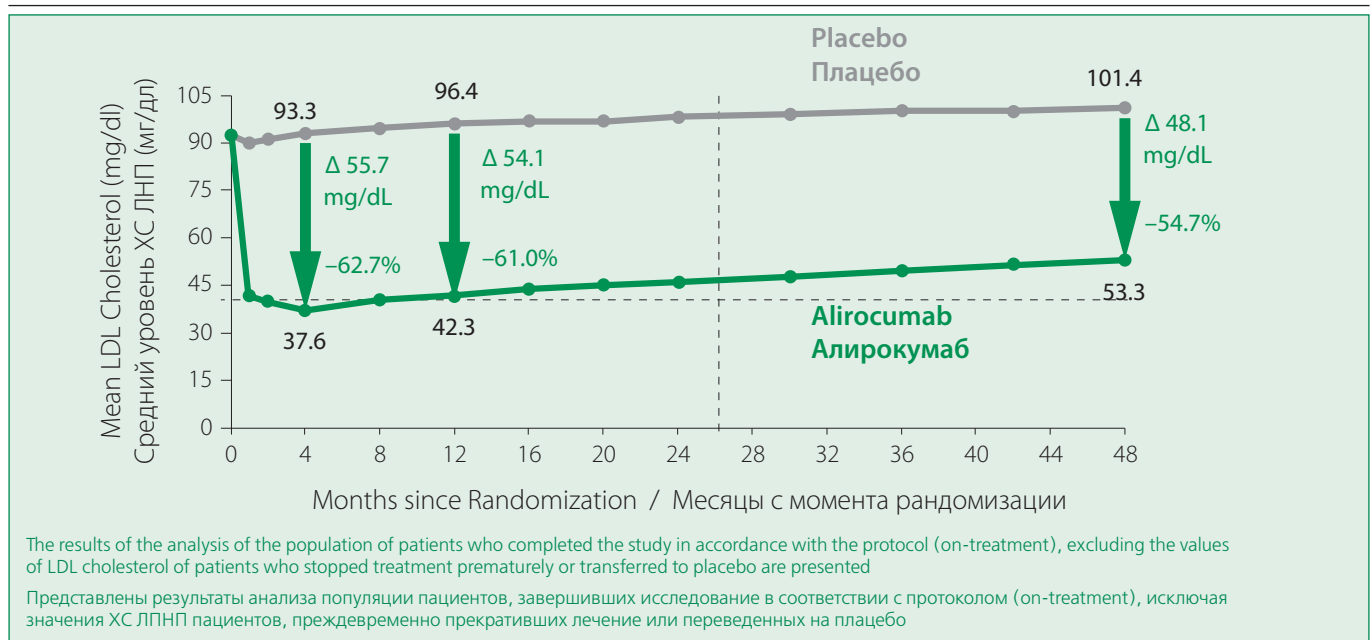


Figure 1. Changes in low-density cholesterol levels with alirocumab therapy in patients after acute coronary syndrome [adapted from 35]

Рисунок 1. Динамика значений холестерина низкой плотности на фоне терапии алирокумабом у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [адаптировано из 35]

ЛПНП < 15 мг/дл. Уже через 1 мес с момента начала лечения наблюдалось значимое снижение ХС ЛПНП после введения алирокумаба по сравнению с плацебо. Через 4 мес терапии уровень ХС ЛПНП в группе алирокумаба составил 39,8 мг/дл (1 ммоль/л), по сравнению с 93,3 мг/дл (2,4 ммоль/л) в группе плацебо. Через 12 мес значение ХС ЛПНП составляло 48,0 мг/дл (1,2 ммоль/л), а через 48 мес – 66,4 мг/дл (1,7 ммоль/л) на фоне терапии алирокумабом, в то время как в группе плацебо эти показатели составили 96,4 мг/дл (2,5 ммоль/л) и 103,1 мг/дл (2,7 ммоль/л), соответственно. После исключения данных пациентов, преждевременно прекративших лечение или переведенных на плацебо (популяция on-treatment), динамика значений ХС ЛПНП была еще более впечатляющей, наблюдалось снижение ХС ЛПНП в группе алирокумаба по сравнению с плацебо на 62,7% через 4 мес, на 61,0% через 12 мес и на 54,7% через 48 мес терапии (рис. 1). В отношении других параметров липидного обмена наблюдалось выраженное снижение ХС ЛнеВП и аров и умеренное снижение ТГ и липопротеина (а).

Анализ результатов исследования параллельно спонсором проводила независимая группа академических статистиков Школы общественного здравоохранения Нью-Йоркского университета. Оценку эффективности проводили на популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat, ITT). Первичным параметром эффективности являлась комбинированная конечная точка MACE (major adverse

cardiac events, большие сердечно-сосудистые события), которую оценивали на основании кумулятивной частоты возникновения смерти от ИБС, нефатального ИМ, ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, потребовавшей госпитализации. Большие сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 903 (9,5%) пациентов в группе алирокумаба и у 1052 (11,1%) пациентов в группе плацебо (табл. 2). За весь период наблюдения снижение относительного риска наступления событий первичной конечной точки, рассчитанное на основании кумулятивной частоты, составило 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,78-0,93; $p=0,0003$; рис. 2). Анализ отдельных компонентов первичной конечной точки (табл. 2) выявил значимое снижение частоты нефатального ИМ до 6,6% после лечения алирокумабом по сравнению с 7,6% на фоне плацебо (ОР 0,86; 95%ДИ 0,77-0,96), ишемического инсульта – до 1,2% по сравнению с 1,6% на фоне плацебо (ОР 0,73; 95%ДИ 0,57-0,93) и нестабильной стенокардии – до 0,4% по сравнению с 0,6%, соответственно (ОР 0,61; 95%ДИ 0,41-0,92).

Анализ вторичных конечных точек эффективности представлен в табл. 3. Частота наступления смерти от любой причины на фоне терапии алирокумабом была ниже по сравнению с плацебо и составила 3,5% (рис. 3) в группе алирокумаба и 4,1% в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска на 15% (ОР 0,85; 95%ДИ 0,73-0,98; номинальное значение $p=0,026$) [36]. Не было выявлено

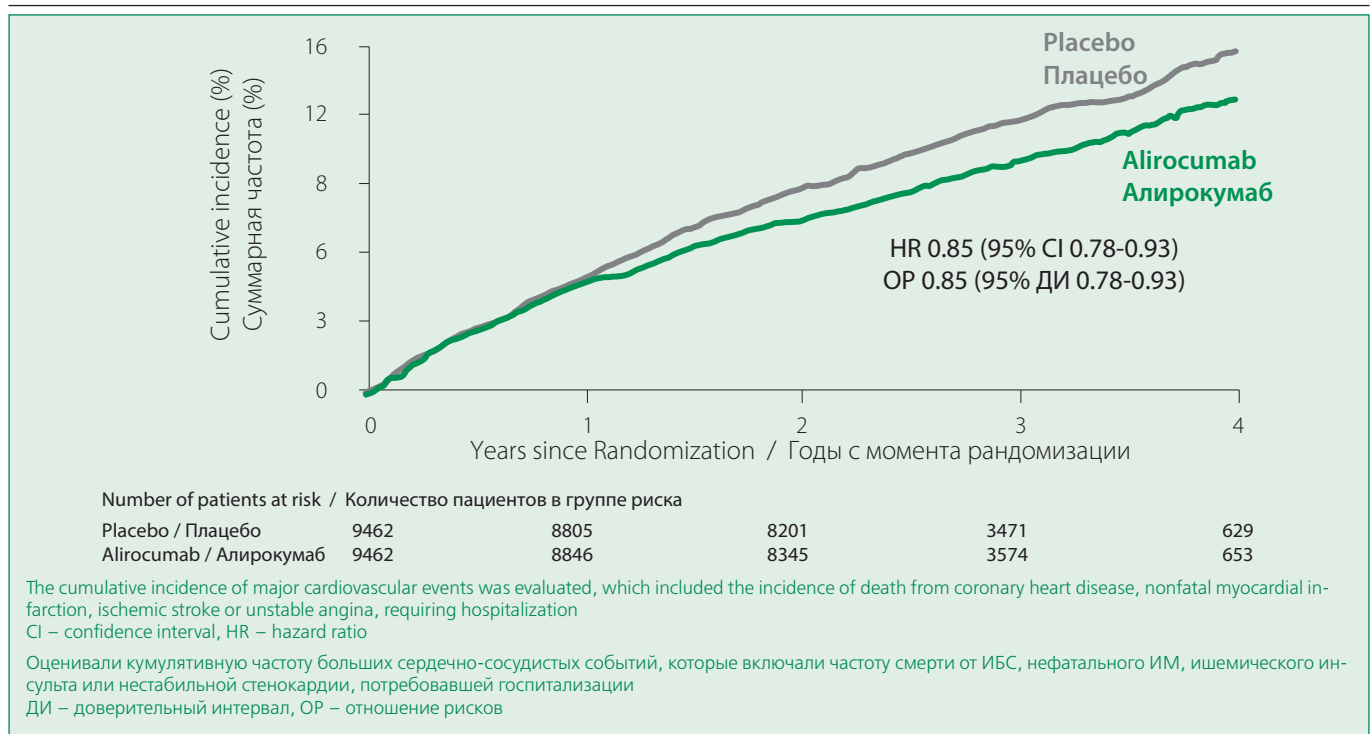


Figure 2. The effect of alirocumab therapy on the incidence of major cardiovascular events in patients after acute coronary syndrome [adapted from 35]

Рисунок 2. Влияние терапии алирокумабом на частоту больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [адаптировано из 35]

достоверных различий между группами по частоте госпитализаций в связи с обострением хронической сердечной недостаточности (ХСН), но на фоне терапии алирокумабом отмечалась более низкая частота коронарной реваскуляризации, вызванной ишемией – 7,7% по сравнению с 8,8%, соответственно (ОР 0,88; 95%ДИ 0,79-0,97; $p=0,009$).

Анализ конечных точек в подгруппах, выделенных в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП, показал, что наиболее выраженный эффект алирокумаба в отношении снижения частоты МАСЕ наблюдался в подгруппе пациентов с ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (табл. 4, рис. 4). Частота первичной конечной точки в этой подгруппе на фоне терапии алирокумабом со-

ставляла 11,5%, в то время как на фоне плацебо – 14,9% (ОР 0,76; 95%ДИ 0,65-0,87). Таким образом, у пациентов с исходным ХС ЛПНП ≥ 100 мг/дл наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска на 3,4%). При анализе данных этой подгруппы было получено значимое снижение относительного риска смерти от ИБС, сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины в группе алирокумаба по сравнению с плацебо на 28%, 31% и 29%, а снижение абсолютного риска составило 1,0%, 1,3% и 1,7%, соответственно (табл. 5) [35].

Пациенты хорошо переносили длительную терапию алирокумабом. Общая частота нежелательных яв-

Table 2. Analysis of the primary parameters of the effectiveness of alirocumab therapy in patients after acute coronary syndrome

Таблица 2. Анализ первичных параметров эффективности терапии алирокумабом у пациентов, перенесших острый коронарный синдром

Параметр	Алирокумаб (n = 9462)	Плацебо (n = 9462)	ОР (95%ДИ)	p
МАСЕ, n (%)	903 (9,5%)	1052 (11,1)	0,85 (0,78-0,93)	0,0003
Смерть от ИБС, n (%)	205 (2,2%)	222 (2,3)	0,92 (0,76-1,11)	
Нефатальный ИМ, n (%)	626 (6,6)	722 (7,6)	0,86 (0,77-0,96)	
Ишемический инсульт, n (%)	111 (1,2)	152 (1,6)	0,73 (0,57-0,93)	
Нестабильная стенокардия, n (%)	37 (0,4)	60 (0,6)	0,61 (0,41-0,92)	

МАСЕ – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации (большие сердечно-сосудистые события, major adverse cardiac events); ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Table 3. Analysis of the secondary parameters of the effectiveness of alirocumab therapy in patients after acute coronary syndrome

Таблица 3. Анализ вторичных параметров эффективности терапии алирокумабом у пациентов, перенесших острый коронарный синдром

Конечная точка	Алирокумаб (n = 9462)	Плацебо (n = 9462)	ОР (95%ДИ)	p
Основные вторичные конечные точки				
Коронарные события, n (%)	1199 (12,7%)	1349 (14,3)	0,88 (0,81-0,95)	0,001
Большие коронарные события, n (%)	793 (8,4%)	899 (9,5)	0,88 (0,80-0,96)	0,006
Сердечно-сосудистые события, n (%)	1301 (13,7)	1474 (15,6)	0,87 (0,81-0,94)	0,0003
Смерть, ИМ, ишемический инсульт, n (%)	973 (10,3)	1126 (11,9)	0,86 (0,79-0,93)	0,0003
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	240 (2,5)	271 (2,9)	0,88 (0,74-1,05)	0,15
Общая смертность, n (%)	334 (3,5)	392 (4,1)	0,85 (0,73-0,98)	
Другие вторичные конечные точки				
Коронарная реваскуляризация, вызванная ишемией, n (%)	731 (7,7)	828 (8,8)	0,88 (0,79-0,97)	
Госпитализация в связи с ХСН, n (%)	176 (1,9)	179 (1,9)	0,98 (0,79-1,20)	
Коронарные события – смерть от ИБС, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, процедура коронарной реваскуляризации по причине ишемии; большие коронарные события – смерть от ИБС или нефатальный ИМ; сердечно-сосудистое событие – любое нефатальное коронарное событие, любая сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ишемический инсульт; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность				

лений, зарегистрированных в ходе исследования, составляла 75,8% и 77,1%, а частота серьезных нежелательных явлений – 23,3% и 24,9% в группе алирокумаба и группе плацебо, соответственно. Между группами не было выявлено статистически значимых различий, за исключением частоты развития реакции в месте введения препарата, которая была зарегистри-

рована у 3,8% пациентов после введения алирокумаба и у 2,1% – после введения плацебо ($p < 0,001$). Реакция в месте инъекции (зуд, покраснение или отек) в большинстве случаев носила легкий характер и проходила самопроизвольно, но у 26 пациентов, получавших алирокумаб и у 3 пациентов в группе плацебо привела к преждевременному прекращению лечения.

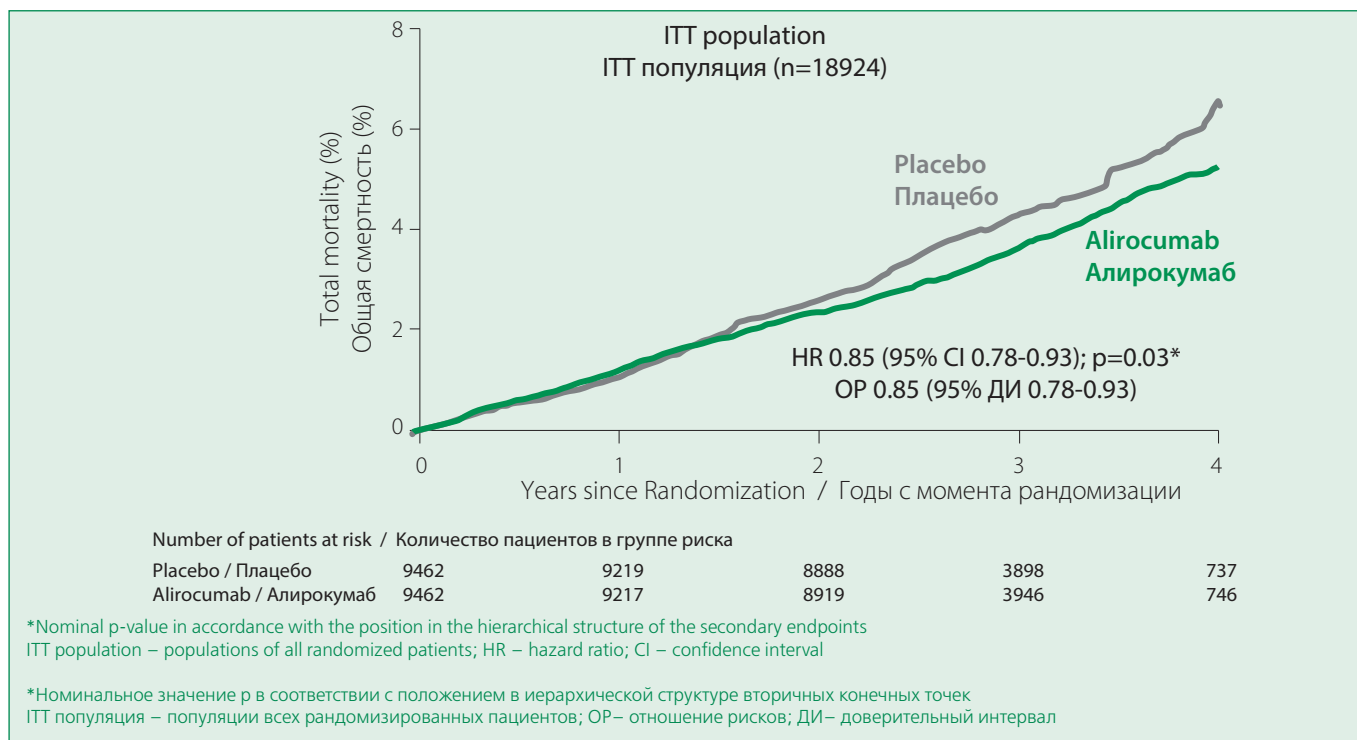


Figure 3. The effect of alirocumab therapy on mortality from any cause in patients after acute coronary syndrome [adapted from 36]

Рисунок 3. Влияние терапии алирокумабом на смертность от любой причины у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [адаптировано из 36]

Table 4. Analysis of the primary endpoint depending on the initial level of LDL cholesterol
Таблица 4. Анализ первичной конечной точки в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП

ХС ЛПНП	n	Частота MACE (%)		ОР (95%ДИ)
		Алирокумаб	Плацебо	
<2,1, ммоль/л	7164	8,3	9,5	0,86 (0,74-1,01)
2,1-<2,6, ммоль/л	6128	9,2	9,5	0,96 (0,82-1,14)
≥2,6, ммоль/л	5629	11,5	14,9	0,76 (0,65-0,87)

MACE – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Table 5. Analysis of the parameters of the efficacy of alirocumab therapy in a subgroup of patients with LDL cholesterol ≥2.6 mmol/l

Таблица 5. Анализ параметров эффективности терапии алирокумабом в подгруппе пациентов с ХС ЛПНП ≥2,6 ммоль/л

Параметр	Алирокумаб (n = 2814)	Плацебо (n = 2815)	Снижение абсолютного риска (%)	ОР (95%ДИ)
MACE, n (%)	324 (11,5)	420 (14,9)	3,4	0,76 (0,65-0,87)
Смерть от ИБС, n (%)	69 (2,5)	96 (3,4)	1,0	0,72 (0,53-0,98)
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	81 (2,9)	117 (4,2)	1,3	0,69 (0,52-0,92)
Общая смертность, n (%)	114 (4,1)	161 (5,7)	1,7	0,71 (0,56-0,90)

MACE – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации (большие сердечно-сосудистые события, major adverse cardiac events); ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Со стороны лабораторных показателей основными отклонениями были повышение АЛТ, АСТ, КФК и общего билирубина, но эти отклонения были зарегистрированы с одинаковой частотой в обеих группах. Положительная реакция на наличие антител к алирокумабу

была зарегистрирована у 0,7% пациентов в группе алирокумаба и у 0,4% пациентов в группе плацебо, нейтрализующие антитела наблюдались у 0,5% и у менее 0,1% пациентов в группе алирокумаба и плацебо, соответственно. Не было обнаружено негатив-

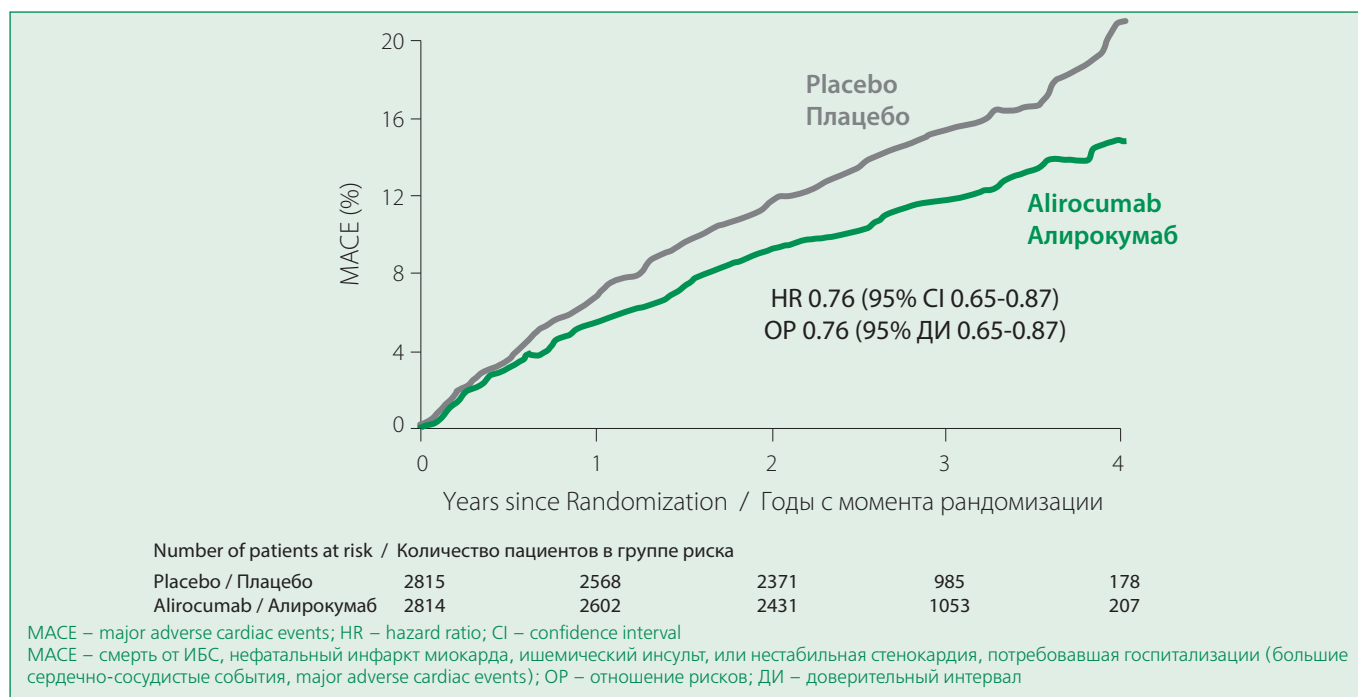


Table 6. Safe Profile Indicators

Таблица 6. Характеристика профиля безопасности

Параметр	Алирокумаб (n = 9451)	Плацебо (n = 9433)
Нежелательные явления		
Нежелательные явления, n (%)	7165 (75,8)	7282 (77,1)
Серьезные нежелательные явления, n (%)	2202 (23,3)	2350 (24,9)
Нежелательные явления, повлекшие смерть, n (%)	181 (1,9)	222 (2,4)
Нежелательные явления, повлекшие преждевременное прекращение лечения, n (%)	343 (3,6)	324 (3,4)
Реакции в месте введения, n (%)	360 (3,8)	203 (2,1)*
Общие аллергические реакции, n (%)	748 (7,9)	736 (7,8)
Ухудшение течения СД или развитие осложнений у пациентов с СД при включении, n/N (%)	506/2688 (18,8)	583/2747 (21,2)
Впервые возникший СД у пациентов без СД при включении, n/N (%)	648/6763 (9,6)	676/6696 (10,1)
Нейрокогнитивные расстройства, n (%)	143 (1,5)	167 (1,8)
Нарушения со стороны печени, n (%)	500 (5,3)	534 (5,7)
Катаракта, n (%)	120 (1,3)	134 (1,4)
Геморрагический инсульт, n (%)	9 (< 0,1)	16 (0,2)
Отклонения лабораторных показателей		
АЛТ > 3 значений ВГН, n/N (%)	212/9369 (2,3)	228/9341 (2,4)
АСТ > 3 значений ВГН, n/N (%)	160/9367 (1,7)	166/9338 (1,8)
Общий билирубин > 2 значений ВГН, n/N (%)	61/9368 (0,7)	78/9341 (0,8)
КФК > 10 значений ВГН, n/N (%)	46/9369 (0,5)	48/9338 (0,5)
Антитела к алирокумабу, n/N (%)	67/9091 (0,7)	32/9097 (0,4)
Нейтрализация антител к алирокумабу, n/N (%)	43/9091 (0,5)	6/9097 (< 0,1)
*p<0,001 при сравнении между группами		
СД – сахарный диабет; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; ВГН – верхняя граница нормы		

ного влияния алирокумаба на нейрокогнитивные функции. Ухудшение течения или развитие осложнений сахарного диабета отмечалось у 18,8% пациентов, исходно имеющих сахарный диабет, на фоне лечения алирокумабом и 21,2% – на фоне приема плацебо. Впервые возникший сахарный диабет был диагностирован за время наблюдения у 9,6% и 10,1% пациентов в группе алирокумаба и плацебо, соответственно (табл. 6) [35].

Значение результатов исследования

В данном исследовании была продемонстрирована высокая липидснижающая активность алирокумаба при добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенным ОКС – максимальное снижение ХС ЛПНП наблюдалось через 4 мес после начала лечения и достигало 62,7% по

сравнению с группой плацебо. Через 12 и 48 мес терапии снижение среднего уровня ХС ЛПНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно. Постепенное уменьшение амплитуды снижения ХС ЛПНП к 48 мес, вероятно, было связано с влиянием нескольких факторов: преждевременного прекращения лечения частью пациентов, титрованием дозы в сторону уменьшения и заслепленным переводом на терапию плацебо, а также снижением эффекта от терапии статинами [35]. Аналогичная динамика концентрации ХС ЛПНП в группе плацебо, видимо, также обусловлена снижением эффекта статинов. Похожая динамика наблюдалась и в других исследованиях у пациентов с ОКС [37,38]. Появление антител к алирокумабу было выявлено у небольшого числа пациентов, но их влияние на эффективность препарата представляется маловероятным [39].

Выраженное липидснижающее действие алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском ранее уже было доказано в других исследованиях [30,31,32]. В исследовании ODYSSEY LONG TERM после 24 нед терапии алирокумабом 150 мг 1 р/2 нед в дополнение к максимально переносимым дозам статинов уровень ХС ЛПНП снижался на 62% по сравнению с группой плацебо и поддерживался на фоне продления терапии до 78 нед. У 37,1% пациентов в исследовании ODYSSEY LONG TERM отмечалось снижение ХС ЛПНП ниже 0,65 ммоль/л по результатам двух последовательных измерений, что не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений [30]. Дизайн исследования ODYSSEY OUTCOMES предусматривал снижение дозы алирокумаба со 150 до 75 мг, а также заслепленный перевод пациентов на терапию плацебо, что позволило уменьшить вероятность выхода за нижний предел целевых значений ХС ЛПНП. В ходе исследования примерно 7,7% пациентов в группе алирокумаба были переведены на плацебо по результатам двух последовательных значений ХС ЛПНП менее 0,39 ммоль/л.

Даже в условиях рандомизированных клинических исследований на фоне применения высоких доз статинов и комбинации статина с эзетимибом наряду с другой оптимальной терапией, влияющей на прогноз, у пациентов после ОКС сохраняется высокий остаточный риск сердечно-сосудистых событий. В исследовании PROVE IT у пациентов, перенесших ОКС и получающих высокоинтенсивную терапию аторвастатином в дозе 80 мг, кумулятивная частота больших сердечно-сосудистых событий за 2 года составила 22,4% [40], а по итогам семилетнего наблюдения в исследовании IMPROVE IT на фоне терапии симвастатином в суточной дозе 40 мг и эзетимибом в дозе 10 мг достигала 32,7% [37].

Результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES показали, что у пациентов с недавно перенесенным ОКС, не достигших целевых значений ХС ЛПНП на фоне высокоинтенсивной терапии статинами, терапия алирокумабом снижала риск больших сердечно-сосудистых событий, таких как смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, а также ассоциировалась с меньшим индивидуальным риском инфаркта миокарда, ишемического инсульта и общей смертности. Особенно выражено преимущество алирокумаба было у пациентов, имеющих исходный уровень ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л, в этой группе наблюдалось снижение относительного риска больших сердечно-сосудистых событий на 24% (снижение абсолютного риска 3,4%), а риска смерти от любой причины – на 29% (снижение абсолютного риска 1,7%) по сравнению с группой плацебо. Эти данные согласуются с недавно опубликованным мета-анализом 34 клинических исследований, в которых пациенты получали липидснижающую терапию, и по результатам которого у пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП выше 2,6 ммоль/л интенсивное снижение концентрации ХС ЛПНП ассоциировалось со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, а у пациентов с более низкими исходными значениями ХС ЛПНП такой зависимости получено не было [41].

Результаты исследований двух других представителей группы ингибиторов PCSK9 – эволокумаба и бокоцизумаба также указывают на преимущества данной группы препаратов в отношении улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и высокими значениями ХС ЛПНП. В исследовании FOURIER у пациентов со стабильными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями было продемонстрировано снижение кумулятивного риска крупных сердечно-сосудистых событий на фоне 36 мес терапии эволокумабом в дополнение к статинам [42]. Как и в ODYSSEY OUTCOMES, в исследовании SPIRE ингибирование PCSK9 приводило к более выраженному снижению риска у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и исходными значениями ХС ЛПНП выше 2,6 ммоль/л [43]. Особенностью исследования ODYSSEY OUTCOMES было включение однородной популяции пациентов – пациентов после перенесенного ОКС, более длительное наблюдение и заслепленная коррекция дозы препарата с целью достижения и поддержания строго определенного целевого значения ХС ЛПНП.

Особого внимания заслуживают результаты ODYSSEY OUTCOMES в отношении общей смертности. В отличие от исследований с другими препаратами, не относящимися к классу статинов, терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от

любой причины. При проведении дополнительного анализа было установлено, что эффект алирокумаба в отношении общей смертности был наиболее выражен в подгруппе пациентов, которые наблюдались в исследовании 3 и более года ($n=8242$). В этой подгруппе относительный риск смерти от любой причины на фоне терапии алирокумабом был ниже на 22% по сравнению с плацебо (ОР 0,78; 95%ДИ 0,65-0,94; номинальное $p=0,01$), для сравнения в общей популяции снижение относительного риска этого показателя составило 15% (номинальное $p=0,03$). Специальный статистический анализ выявил сильную ассоциацию между нефатальными сердечно-сосудистыми событиями и риском смерти от не сердечно-сосудистых причин ($p=0,0001$). В связи с этим можно предположить, что благоприятный эффект алирокумаба в отношении общей смертности помимо снижения сердечно-сосудистой смертности был опосредован снижением частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, пациенты с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий имеют меньший риск умереть от не сердечно-сосудистых причин [36].

Полученные в исследовании ODYSSEY OUTCOMES результаты имеют важное значение для клинической практики, подтверждая эффект дополнительного снижения ХС ЛПНП у пациентов с недавним ОКС в отношении снижения риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий и общей смертности. На основании анализа в подгруппах наибольшие преимущества от терапии ингибитором PCSK9 у пациентов после ОКС можно ожидать у пациентов, имеющих исходно очень высокие уровни ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), несмотря на лечение высокими или максимально переносимыми дозами статинов. Как показали недавние исследования, доля таких пациентов среди лиц, перенесших ОКС, может быть достаточно высокой, а возможности другой нестатиновой терапии в снижении ХС ЛПНП и улучшении прогноза в этой группе ограничены [15, 16, 37]. Таким образом, продолжающееся в настоящее время внедрение в клиническую практику ингибиторов PCSK9 позволит более эффективно добиваться целей липидснижающей терапии у сложной категории пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, лечение которых максимально переносимыми дозами статинов не дает необходимого эффекта.

Заклучение

Терапия ингибитором PCSK9 алирокумабом у пациентов, перенесших ОКС и не достигающих контроля атерогенных липопротеинов на фоне максимально переносимых доз статинов, сопровождается снижением риска повторных ишемических сердечно-сосудистых событий и ассоциирована со снижением смерти от

любых причин. Наибольший эффект препарата в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности наблюдался в подгруппе пациентов с исходно более высокими уровнями ХС ЛПНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), сохраняющимися на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах, что может иметь значение для максимальной реализации потенциала ингибиторов PCSK9 в клинической практике.

References / Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
3. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M., et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide realworld data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
4. Abu-Assi E., López-López A., González-Salvado V., et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(1):11-18. doi:10.1016/j.rec.2015.06.015.
5. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(3):226-235. doi:10.1056/NEJMoa1002358.
6. Maron D.J., Spertus J.A., Mancini G.B., et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1055-62. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.056.
7. Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87. doi:10.4158/EP171764.APPGL.
8. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;3:5-22. (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;3:5-22].
9. Zhao S., Wang Y., Mu Y., et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS). *Atherosclerosis*. 2014;235(2):463-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.916
10. Reiner Z., 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.
11. Kotseva K. on behalf of EUROASPIRE investigators. Implementation of cardiovascular disease prevention in daily practice – Insights from EUROASPIRE V. Reaching lipid targets in coronary patients - Temporal trends and state of the art. Presented at ESC 2018, Munich. [cited by Nov 11, 2018]. Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Implementation-of-cardiovascular-disease-prevention-in-daily-practice-Insig/174542-reaching-lipid-targets-in-coronary-patients-temporal-trends-and-state-of-the-art#slide>.
12. Gitt A.K., Drexel H., Feely J., et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prevent Cardiol*. 2012;19:221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
13. Nanchen D., Gencer B., Auer R., et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2438-45. doi:10.1093/eurheartj/ehv289.
14. Benn M., Watts G.F., Tybjaerg-Hansen A., et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3956-64.
15. Ezhov M.V., Lazareva N.V., Sagajdak O. V. et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018;1:47-57. (In Russ.) [Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сарагидак О. В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018;1:47-57].
16. Rallidis L.S., Triantafyllis A.S., Tsirebolos G., et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia and its impact on long-term prognosis in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction in the era of statins. *Atherosclerosis*. 2016;249:17-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.023.
17. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S., et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526-34. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
18. Ganga H.V., Slim H.B., Thompson P.D. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014;168:6-15. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.019.
19. Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., et al. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(3):208-15. doi:10.1016/j.jacl.2012.03.003.
20. Serban M.C., Colantonio L.D., Manthripragada A.D., et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1386-95. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
21. Instructions for medical use of drug Prauent, solution for subcutaneous injection, 75 or 150 mg / ml, RU NO. LP-004078 (Sanofi-Aventis Group, France). [cited by Nov 10, 2018]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=. (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пралуэнт, раствор для подкожного введения, 75 или 150 мг/мл, РУ № ЛП-004078 (АО «Санofi-Авентис груп», Франция). [цитировано 10.11.2018]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=72fb3609-34cf-40e6-b158-50d388a4d0d8&t=].
22. McKenney J.M., Koren M.J., Kereiakes D.J., et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2344-53. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.007.
23. Stein E.A., Gipe D., Bergeron J., et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9836):29-36. doi:10.1016/S0140-6736(12)60771-5.
24. Roth E.M., Taskiran M.R., Ginsberg H.N., et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):55-61. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.049.
25. Moriarty P.M., Thompson P.D., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.006.
26. Stroes E., Guyton J.R., Farnier M., et al. for the ODYSSEY CHOICE II investigators. Efficacy and safety of alirocumab 150 mg every 4 weeks in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003421. doi:10.1161/JAHA.116.003421.
27. Teramoto T., Kobayashi M., Uno K., et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Japanese Subjects (Phase 1 and 2 Studies). *Am J Cardiol*. 2016;118(1):56-63. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.011.
28. Kastelein J.J., Ginsberg H.N., Langset G., et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370.
29. Ginsberg H.N., Rader D.J., Raal F.J., et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(5):473-83. doi:10.1007/s10557-016-6685-y.
30. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M., et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
31. Kereiakes D.J., Robinson J.G., Cannon C.P., et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-915.e13. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.004.
32. Cannon C.P., Cariou B., Blom D., et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.
33. Bays H., Gaudet D., Weiss R., et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3140-8. doi:10.1210/jc.2015-1520.
34. Farnier M., Jones P., Severance R., et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis*. 2016;244:138-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.010.

35. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M., et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
36. Schwartz G.G. Szarek M.M., Bhatt D.L., et al. Alirocumab Reduces Risk of Death after Acute Coronary Syndrome in Patients with Persistently Elevated Atherogenic Lipoproteins on Intensive Statin Treatment. Presentation at American Heart Association Scientific Session (November 11, 2018), Chicago (Illinois), USA. [cited by Nov 10, 2018]. Available from: <http://abstractsonline.com/pp8/#!/4682/presentation/59973>.
37. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
38. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-99. doi:10.1056/NEJMoa1206797.
39. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, et al. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab. *N Engl J Med.* 2017;376:1589-90.
40. 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(15):1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
41. Navarese E.P., Robinson J.G., Kowalewski M., et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1566-79. doi:10.1001/jama.2018.2525.
42. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
43. Ridker P.M., Revkin J., Amarenco P., et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1527-39. doi:10.1056/NEJMoa1701488.

About the Author:

Yuri A. Karpov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Angiology, National Medical Research Centre of Cardiology

Сведения об авторе:

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, НМИЦ кардиологии

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: возможности прасугрела

Наталья Михайловна Воробьева*

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

В обзорной статье обсуждаются возможности применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергаемых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Подробно рассмотрены результаты 4-х регистров, в которых выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности прасугрела с клопидогрелом или тикагрелором, а также всех 3-х ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов между собой. В регистре MULTIPRAC дополнительно оценили целесообразность перехода с терапии клопидогрелом на прием прасугрела в период стационарного лечения пациентов с ОКС и ЧКВ. Результаты регистров указывают на то, что применение прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ ассоциируется со значительным снижением риска ишемических осложнений и смертности при приемлемом риске кровотечений, при этом прасугрел эффективнее и безопаснее клопидогрела и, как минимум, не уступает тикагрелору, а по данным некоторых регистров, даже превосходит его по ряду показателей.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

Для цитирования: Воробьева Н.М. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: возможности прасугрела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):935-943. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-935-943

P2Y₁₂ Receptor Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention: Possibilities of Prasugrel

Natalya M. Vorobyeva*

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

The possibilities of P2Y₁₂ receptor inhibitors application in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) are discussed in the article. The results of 4 registries in which a comparative analysis of the efficacy and safety of prasugrel with clopidogrel or ticagrelor was performed, as well as of all 3 P2Y₁₂-receptor inhibitors among themselves, are considered in detail. The feasibility of replacing clopidogrel to prasugrel during the inpatient treatment of patients with ACS and PCI was evaluated additionally in the MULTIPRAC registry. The results of the registries demonstrate that the use of prasugrel in patients with ACS and PCI is associated with a significant reduction in the risk of ischemic complications and mortality with an acceptable risk of bleeding. At the same time, prasugrel was more effective and safer than clopidogrel and at least was non-inferior to ticagrelor, and according to some registries, even surpasses it in a number of indicators.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, P2Y₁₂ receptor inhibitors, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

For citation: Vorobyeva N.M. P2Y₁₂ Receptor Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention: Possibilities of Prasugrel. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):935-943. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-935-943

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

Введение

В соответствии с действующими рекомендациями [1-5] по лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), им следует назначать двойную антитромбоцитарную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту (АСК) в комбинации с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, в течение, по крайней

мере, 12 мес после ОКС. Применение двойной анти-тромбоцитарной терапии у больных ОКС, перенесших ЧКВ, крайне важно для предупреждения таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и тромбоз стента. Клопидогрел остается наиболее известным и широко используемым ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, несмотря на то, что в последние годы появились препараты с более мощным антитромбоцитарным эффектом – прасугрел и тикагрелор, которые продемонстрировали преимущества над клопидогре-

Received / Поступила: 12.11.2018

Accepted / Принята в печать: 14.11.2018

лом в отношении профилактики повторных ишемических событий у больных ОКС в ряде исследований [6-7].

Прасугрел и тикагрелор относятся к ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов, но при этом прасугрел, как и клопидогрел, является производным тиенопиридина, а тикагрелор – нетиенопиридиновый ингибитор, производное циклопентилтриазолопиримидина. Оба препарата характеризуются более быстрым началом действия и обеспечивают более выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом [8-9]. В отличие от производных тиенопиридина, тикагрелор оказывает на тромбоциты прямое и обратимое действие [10]. Будучи более сильными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, прасугрел и тикагрелор в большей степени, чем клопидогрел, подходят для лечения пациентов с высоким риском тромботических осложнений, однако и риск кровотечений при лечении данными препаратами несколько выше, на что указывают результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием данных препаратов.

Рандомизированные контролируемые исследования с участием прасугрела и тикагрелора

Так, в исследовании TRITON-TIMI 38 [6] сравнили эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у 13608 больных ОКС, перенесших ЧКВ и получающих АСК. Подавляющее большинство (n=10074) пациентов имели нестабильную стенокардию или ИМ без подъема сегмента ST, около трети пациентов (n=3534) – ИМ с подъемом сегмента ST. Длительность лечения производными тиенопиридина составила в среднем 14,5 мес. Частота событий первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) составила 12,1% в группе клопидогрела и 9,9% в группе прасугрела (относительный риск [ОР] 0,81; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,73-0,90; p<0,001). Помимо этого, в группе прасугрела было выявлено значительное снижение частоты ИМ (7,4% против 9,7% в группе клопидогрела; p<0,001), экстренной реваскуляризации целевой коронарной артерии (2,5% против 3,7%; p<0,001) и тромбоза стента (1,1% против 2,4%; p<0,001). Большое кровотечение возникло у 2,4% пациентов в группе прасугрела и у 1,8% – в группе клопидогрела (ОР 1,32; 95%ДИ 1,03-1,68; p=0,03). Также в группе прасугрела оказалась выше частота жизнеугрожающих кровотечений (1,4% против 0,9%; p=0,01), включая фатальные (0,4% против 0,1%; p=0,002). Несмотря на значительное увеличение частоты геморрагических осложнений в группе прасугрела, общая клиническая вы-

года, которую оценивали по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и больших кровотечений, тем не менее, указывала на преимущества прасугрела над клопидогрелом (12,2% против 13,9%; ОР 0,87; 95%ДИ 0,79-0,95; p=0,004).

В исследовании PLATO [7] 18624 больных ОКС, получающих АСК, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 мес. Нестабильная стенокардия имела место у 3112 человек, ИМ без подъема сегмента ST – у 7955, ИМ с подъемом сегмента ST – у 7026 пациентов. События первичной конечной точки эффективности (комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) произошли у 9,8% пациентов в группе тикагрелора и у 11,7% – в группе клопидогрела (ОР 0,84; 95%ДИ 0,77-0,92; p<0,001). Анализ отдельных компонентов первичной конечной точки показал, что в группе тикагрелора оказались ниже частота ИМ (5,8% против 6,9%; p=0,005) и сердечно-сосудистой смерти (4,0% против 5,1%; p=0,001), но не инсульта (1,5% против 1,3%; p=0,22). Частота смерти от любых причин также была меньше в группе тикагрелора (4,5% против 5,9%; p<0,001). Частота больших кровотечений была практически одинаковой (11,6% в группе тикагрелора против 11,2% – в группе клопидогрела; p=0,43), но в группе тикагрелора оказалась выше частота большого кровотечения, не связанного с операцией коронарного шунтирования (4,5% против 3,8%, p=0,03), включая фатальное внутримозговое кровоизлияние.

Таким образом, результаты исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO свидетельствуют о том, что у больных ОКС и прасугрел, и тикагрелор существенно превосходят клопидогрел по эффективности, но несколько уступают по безопасности. При этом полученные данные не позволяют сделать вывод о том, какой из двух ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел или тикагрелор – более безопасен. До настоящего времени крупномасштабных РКИ, обладающих достаточной статистической мощностью, в которых бы напрямую сравнили прасугрел и тикагрелор, не проводили. Кроме того, в текущих клинических рекомендациях у пациентов с ОКС и ЧКВ оба препарата имеют одинаковый класс рекомендаций и уровень доказательности – 1B (за исключением пациентов с инсультом в анамнезе). Следует отметить, что за последние годы все же было выполнено несколько относительно небольших прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора у пациентов с ОКС и ЧКВ, а также создан ряд регистров, отражающих применение данных препаратов в условиях реальной клинической практики. В настоящей статье будут рассмотрены 4 регистра, результаты которых были опубликованы в 2016-2018 гг.

Результаты наблюдательных исследований реальной клинической практики с участием прасугрела

В 2016 г. обнародованы результаты американского ретроспективного когортного исследования [11], в котором использовали базу данных IMS Health Hospital Charge Data Master и сравнили между собой прасугрел и тикагрелор. Среди 157479 пациентов, госпитализированных и выписанных из стационара с диагнозом ОКС в период с 1 августа 2011 г. по 30 апреля 2013 г., отобрали 16098 пациентов, подвергнутых ЧКВ. Из них 13134 человека принимали прасугрел, 2964 – тикагрелор. При проведении анализа этих пациентов рассматривали как первичную, «неотобранную» популяцию, внутри которой пациенты обеих групп существенно различались между собой по целому ряду характеристик. Так, по сравнению с группой прасугрела пациенты в группе тикагрелора были старше, среди них было больше женщин, у них оказался выше риск ишемических и геморрагических осложнений. В группе прасугрела была выше частота нестабильной стенокардии, тогда как различий по типу ИМ (с подъемом или без подъема сегмента ST) между группами не было. Группы также не различались по частоте сахарного диабета (СД) и пропорции пациентов с ИМ и реваскуляризацией миокарда в анамнезе. После подбора по показателю предрасположенности из 16098 пациентов были отобраны 5322 человека (вторичная, «отобранная» популяция), и сформированы группы прасугрела и тикагрелора с равным количеством участников ($n=2661$), которые были полностью сопоставимы по всем исходным характеристикам.

Особенности процедур ЧКВ были подобны у «неотобранных» пациентов обеих групп, включая частоту выполнения вмешательства на одном или нескольких сосудах, количество имплантированных стентов и тип стента (голометаллический или с лекарственным покрытием). Приблизительно у 75% пациентов в каждой группе был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Пациенты в группе прасугрела чаще получали ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, а пациенты в группе тикагрелора – клопидогрел и бивалирудин.

При включении пациентов руководствовались критериями, предписанными в американской инструкции к прасугрелу (Effient®) [12], которые были применены ко всем пациентам в исследовании, независимо от типа используемого ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Поскольку ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) являются противопоказаниями для лечения прасугрелом [12], такие пациенты были исключены из исследования. Также исключили пациентов в возрасте ≥ 75 лет без СД или с ИМ в анамнезе, т. к. лечение прасугрелом им не рекомендуется

[12, 13], хотя эти ограничения не относятся к тикагрелору.

В качестве первичной конечной точки оценивали общую частоту неблагоприятных клинических событий – NACE (net adverse clinical events), которую определяли как сумму крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE или major adverse cardiovascular events) и большого кровотечения. Показатель MACE включал в себя смерть от всех причин или любое сердечно-сосудистое событие (инсульт/ТИА, повторная госпитализация по поводу ИМ, нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности, реваскуляризация миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование) или тромбоз стента). Контрольные визиты осуществляли через 30 и 90 дней после выписки из стационара. Основная цель исследования заключалась в проверке гипотезы, что эффективность и безопасность прасугрела не хуже таковых тикагрелора.

В течение 30 дней в «неотобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела была значительно ниже, чем в группе тикагрелора (5,6% против 9,3%; $p<0,001$). В «отобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела также оказалась меньше (6,5% против 8,4%; $p=0,009$), а риск NACE на 22% ниже (ОР 0,78; 95%ДИ 0,64-0,94; $p_{\text{не хуже}}<0,001$), чем в группе тикагрелора.

В течение 90 дней в «неотобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела также была существенно меньше, чем в группе тикагрелора (9% против 13,4%; $p<0,001$). В «отобранной» популяции частота событий NACE в группе прасугрела по-прежнему была несколько ниже (10,9% против 12,5%; $p=0,085$), но различия между группами не были статистически значимыми. При этом риск NACE в группе прасугрела был на 12% ниже (ОР 0,88; 95%ДИ 0,76-1,02; $p_{\text{не хуже}}<0,001$), чем в группе тикагрелора.

Когда компоненты NACE были оценены отдельно, в «неотобранной» популяции наблюдали значительно более низкую частоту событий MACE в группе прасугрела в течение 30 и 90 дней (табл. 1). В «отобранной» популяции в течение 30 дней в группе прасугрела частота событий MACE также была значимо меньше, а риск – ниже на 20% по сравнению с группой тикагрелора. В течение 90 дней частота событий MACE в группе прасугрела снова была немного ниже, чем в группе тикагрелора, но без статистически значимых различий между группами. Гипотеза о том, что эффективность прасугрела не уступает таковой тикагрелора, также подтверждалась.

Когда компоненты MACE рассмотрели отдельно, то в «неотобранной» популяции частота смерти от всех причин в течение 30 и 90 дней в группе прасугрела была значительно ниже, чем в группе тикагрелора (табл. 1). В «отобранной» популяции статистически

Table 1. Clinical outcomes for 30 and 90 days in patients with ACS and PCI [adapted from 11]

Таблица 1. Клинические исходы в течение 30 и 90 дней у пациентов с ОКС и ЧКВ [адаптировано из 11]

Исходы	«Неотобранная» популяция			«Отобранная» популяция			ОР (95%ДИ)	Р _{не хуже}
	Прасургел n=13134	Тикагрелор n=2964	p	Прасургел n=2661	Тикагрелор n=2661	p		
30-дневные исходы (%)								
NACE	5,6	9,3	<0,001	6,5	8,4	0,009	0,78 (0,64-0,94)	<0,001
MACE	4,5	7,5	<0,001	5,4	6,8	0,033	0,80 (0,64-0,98)	<0,001
Смертность	1,6	3,0	<0,001	2,1	2,5	0,361	0,85 (0,60-1,21)	0,027
Любое сердечно-сосудистое событие:	3,0	4,7	<0,001	3,4	4,4	0,044	0,77 (0,59-1,00)	<0,001
ИМ	0,5	1,2	<0,001	0,5	1,2	0,003	0,39 (0,21-0,75)	<0,001
Реваскуляризация	1,8	2,3	0,048	1,9	2,4	0,186	0,78 (0,54-1,13)	0,011
СН	0,7	1,5	<0,001	1,1	1,4	0,317	0,78 (0,48-1,27)	0,042
Нестабильная стенокардия	0,1	0,2	0,221	0,1	0,2	0,414	0,50 (0,09-2,73)	0,156
Тромбоз стента	0,2	0,5	0,003	0,2	0,5	0,046	0,33 (0,11-1,03)	0,013
ТИА	0,1	0	0,601	0,1	0	-	-	-
Инсульт	0,1	0,3	0,010	0,1	0,2	0,414	0,50 (0,09-2,73)	0,156
Кровотечения	1,7	2,8	<0,001	1,6	2,5	0,026	0,65 (0,45-0,95)	<0,001
90-дневные исходы (%)								
NACE	9,0	13,4	<0,001	10,9	12,5	0,085	0,88 (0,76-1,02)	<0,001
MACE	7,2	10,7	<0,001	8,9	10,0	0,149	0,88 (0,75-1,04)	<0,001
Смертность	1,8	3,5	<0,001	2,5	2,9	0,398	0,87 (0,63-1,20)	0,026
Любое сердечно-сосудистое событие:	5,5	7,7	<0,001	6,7	7,5	0,240	0,90 (0,73-1,08)	0,001
ИМ	1,2	2,1	<0,001	1,2	2,2	0,003	0,53 (0,34-0,81)	<0,001
Реваскуляризация	3,5	4,2	0,073	3,8	4,3	0,408	0,89 (0,69-1,16)	0,014
СН	1,2	2,3	<0,001	1,9	2,2	0,499	0,88 (0,61-1,28)	0,051
Нестабильная стенокардия	0,1	0,2	0,791	0,2	0,2	1,0	1,00 (0,25-3,99)	0,398
Тромбоз стента	0,3	0,7	0,006	0,4	0,7	0,131	0,56 (0,26-1,20)	0,025
ТИА	0,1	0	0,700	0,2	0	-	-	-
Инсульт	0,2	0,3	0,101	0,2	0,2	0,739	0,80 (0,22-2,98)	0,273
Кровотечения	2,9	4,4	<0,001	3,4	4,0	0,221	0,84 (0,64-1,11)	0,006
ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; NACE (net adverse clinical events) – суммарная частота MACE и большого кровотечения; MACE (major adverse cardiovascular events) – суммарная частота смерти от всех причин и любого сердечно-сосудистого события (инсульт/ТИА, повторная госпитализация по поводу ИМ, нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности, реваскуляризация миокарда [ЧКВ или коронарное шунтирование] или тромбоз стента)								

значимых различий по частоте смерти от всех причин между группами не было, но гипотеза о том, что прасургел не хуже тикагрелора, по-прежнему подтверждалась. Подобные закономерности были получены и для любого сердечно-сосудистого события, кроме нестабильной стенокардии и ТИА.

В течение 30 и 90 дней в «неотобранной» популяции частота больших кровотечений в группе прасургела была значительно меньше, чем в группе тикагрелора (табл. 1). В «отобранной» популяции в течение 30 дней в группе прасургела частота кровотечений была ниже (1,6% против 2,5%; $p=0,026$), чем в группе тикагрелора, что соответствовало снижению риска кровотечений на 35% (ОР 0,65; 95%ДИ 0,45-0,95;

$p_{\text{не хуже}} < 0,001$). В течение 90 дней существенных различий по частоте кровотечений между группами прасургела и тикагрелора не было.

В этом ретроспективном наблюдательном исследовании впервые выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности прасургела и тикагрелора в реальной клинической практике. Исследование подтвердило гипотезу о том, что прасургел не хуже тикагрелора при оценке неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС и ЧКВ в течение 30 и 90 дней. При этом лечение прасургелом было ассоциировано со значительно более низкой частотой событий NACE и MACE в течение 30 дней по сравнению с тикагрелором, однако это следует интерпретировать с осторожностью,

учитывая определенные ограничения наблюдательных исследований и отсутствие прямых сравнений этих двух препаратов в рамках РКИ. В целом результаты исследования указывают на то, что в реальной практике эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора при оценке 30- и 90-дневных исходов у пациентов с ОКС и ЧКВ примерно одинаковы.

В европейском регистре MULTIPRAC [14], результаты которого также были опубликованы в 2016 г., прасугрел сравнили с клопидогрелом. Это исследование интересно тем, что во время госпитализации часть пациентов перешли с приема одного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов на другой, при этом наиболее значительная доля пациентов переключилась с приема клопидогрела на лечение прасугрелом, что позволило выделить таких пациентов в отдельную группу, проанализировать исходы и оценить целесообразность смены антиагреганта. В этом проспективном неинтервенционном исследовании участвовали пациенты из 25 медицинских центров в 9 странах в период с июня 2011 г. по июнь 2013 г. Во всех центрах тактика ведения пациентов с ОКС была единой и предусматривала назначение одного из двух доступных в то время ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрела или прасугрела) на догоспитальном этапе.

В исследование включали пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, получивших нагрузочную дозу тиаенопиридина (60 мг прасугрела или 300/600 мг клопидогрела) немедленно после установления диагноза до или во время транспортировки в ангиографическую лабораторию стационара для проведения первичного ЧКВ. Из 2036 отобранных для анализа смертности через год пациентов 927 человек (45,5%) получили нагрузочную дозу прасугрела и 1109 (54,5%) – клопидогрела. Величина нагрузочной дозы клопидогрела у подавляющего большинства (84%) пациентов составила 600 мг, а нагрузочная доза прасугрела была 60 мг почти у всех пациентов (99,5%). При включении в исследование 15,7% больных постоянно принимали АСК и 2,7% – клопидогрел. Треть пациентов (34,2%) также получили ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa на догоспитальном этапе или в стационаре, при этом была тенденция к более частому их использованию в группе прасугрела (35,7% против 30,6%; $p=0,072$).

В ангиографической лаборатории часть пациентов повторно получили нагрузочную дозу ингибитора P2Y₁₂-рецепторов; с этой целью чаще назначали прасугрел, чем клопидогрел (20,2% против 2,3%). Перед выпиской из стационара почти 20% пациентов были переведены с приема одного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов на другой. Наиболее часто пациентов переводили с лечения клопидогрелом на прием прасугрела (48,9%) или тикагрелора (11,8%). Частота пере-

ключения с приема прасугрела на другие антиагреганты составила 11% (на клопидогрел – 8,2%, на тикагрелор – 2,8%).

В зависимости от типа ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, используемого для нагрузочной дозы на догоспитальном этапе, для первичного анализа пациенты были распределены на 4 группы: группа прасугрела ($n=824$), группа клопидогрела ($n=425$), группа перехода с приема клопидогрела на прасугрел ($n=544$) и «другая» группа ($n=243$). Как и в предыдущем исследовании, исходные характеристики пациентов несколько различались. Пациенты в группе прасугрела были существенно моложе, среди них было больше мужчин, ниже частота инсульта/ТИА, ИМ или ЧКВ в анамнезе, а также периферического атеросклероза, застойной сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и СД. При этом количество пораженных коронарных артерий и локализация инфаркт-связанной артерии были подобны, но время от начала симптомов ИМ до первичного ЧКВ оказалось на 18 мин короче в группе прасугрела.

Длительность проспективного наблюдения составила 1 год. В качестве конечной точки учитывали случаи смерти от любых причин с выделением сердечно-сосудистой смертности. Медиана времени между первичным ЧКВ и контрольным визитом через 1 год была 360 дней (интерквартильный размах 343-375 дней) и практически не различалась между группами прасугрела и клопидогрела (360 против 362 дней). За время наблюдения умерло 49 пациентов, из них 10 – в период госпитализации, 39 – за время 1-летнего проспективного наблюдения. 22 смертельных случая были идентифицированы как сердечно-сосудистая смерть, 16 – не сердечно-сосудистая, в 11 случаях причина смерти не известна. Частота сердечно-сосудистой смертности составила 0,5% в группе прасугрела, 2,6% – в группе клопидогрела, 0,6% – в группе перехода с приема клопидогрела на прасугрел и 1,6% – в «другой» группе.

В группе прасугрела ОР для сердечно-сосудистой смертности составил 0,25 (95%ДИ 0,07-0,89); для смертности от любой причины – 0,61 (95%ДИ 0,26-1,39); для предполагаемой сердечно-сосудистой смертности – 0,42 (95%ДИ 0,16-1,12) по сравнению с группой клопидогрела.

В группе перехода с приема клопидогрела на прасугрел ОР для сердечно-сосудистой смертности был 0,23 (95%ДИ 0,05-1,04); для смерти от любой причины – 0,24 (95%ДИ 0,07-0,85); для предполагаемой сердечно-сосудистой смерти – 0,25 (95%ДИ 0,07-0,94) по сравнению с группой клопидогрела.

Для вторичного анализа пациентов сгруппировали в зависимости от типа ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, рекомендованного при выписке из стационара. Среди

2026 больных, выписанных из стационара, 1344 (66,3%) человека на момент выписки принимали прасугрел, 491 (24,2%) – клопидогрел, 156 (7,7%) – тикагрелор и 35 (1,7%) не получали ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. В этот анализ включили 39 смертельных случаев, произошедших в течение года после выписки из стационара.

Частота сердечно-сосудистой смерти составила 0,2% в группе прасугрела и 1,4% – в группе клопидогрела. В группе прасугрела ОР для сердечно-сосудистой смерти был 0,12 (95%ДИ 0,03-0,56); для смерти от любой причины – 0,41 (95%ДИ 0,17-1,02); для предполагаемой сердечно-сосудистой смерти – 0,31 (95%ДИ 0,10-0,91) по сравнению с клопидогрелом. В группе тикагрелора частота сердечно-сосудистой смерти, смерти от любой причины и предполагаемой сердечно-сосудистой смерти составила 1,3%, 3,8% и 1,9%, соответственно. У пациентов, которые при выписке не принимали ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, частота сердечно-сосудистой смерти была 2,9%, смерти от любой причины – 5,7%, предполагаемой сердечно-сосудистой смерти – 2,9%.

Результаты регистра MULTIPRAC свидетельствуют о том, что у пациентов с ОКС и первичным ЧКВ, которые начинали прием ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов на догоспитальном этапе, лечение прасугрелом было ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение 1 года наблюдения на 75% по сравнению с клопидогрелом. Полученные данные соответствуют результатам других регистров и РКИ TRITON-TIMI 38 и поддерживают действующие рекомендации о предпочтительном использовании прасугрела по отношению к клопидогрелу у пациентов с ОКС и ЧКВ.

В 2017 г. стали доступны результаты американского регистра ACTION [15], в котором оценили госпиталь-

ные исходы у пациентов с ОКС в зависимости от типа ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. В это одноцентровое ретроспективное когортное исследование включили 1388 пациентов, госпитализированных и выписанных с диагнозом ОКС в период с января 2011 г. по март 2016 г. и получавших АСК в комбинации с одним из трех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов: клопидогрелом (n=1012), прасугрелом (n=244) или тикагрелором (n=132). Все пациенты начинали принимать ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в первые 24 ч госпитализации.

Первичной конечной точкой была комбинация крупных неблагоприятных клинических событий (major adverse clinical events – MACE) в период госпитализации, таких как кардиогенный шок, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность, кровотечение и потребность в искусственной вентиляции легких. Кровотечения включали ретроперитонеальное, желудочно-кишечное и из мочевыводящих путей. Каждое событие MACE было проанализировано отдельно в качестве вторичной конечной точки.

События комбинированной первичной конечной точки возникли у 14% пациентов: фибрилляция предсердий – у 1%, фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия – у 1,2%, кардиогенный шок – у 5%, сердечная недостаточность – у 8,6%, кровотечение – у 3,6%, потребность в искусственной вентиляции легких – у 0,4% пациентов.

Сравнительный анализ показал, что в группе прасугрела оказалась самая низкая частота всех событий MACE (p=0,049), а также отдельно сердечной недостаточности (p=0,002) и кровотечений (p=0,028) (табл. 2). По сравнению с прасугрелом в группе клопидогрела риск событий MACE был выше в 1,8 раза (ОР 1,76; 95%ДИ 1,10-2,81; p<0,05), риск развития

Table 2. Clinical outcomes in patients with ACS [adapted from 15]

Таблица 2. Клинические исходы у пациентов с ОКС [адаптировано из 15]

Исходы	Клопидогрел n=1,012	Прасугрел n=244	Тикагрелор n=142	ОР (95%ДИ) Клопидогрел против Прасугрела	ОР (95%ДИ) Клопидогрел против Тикагрелора
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, %	4	9	9	0,44 (0,09-2,23)	0,42 (0,14-1,25)
Фибрилляция предсердий, %	5	0	6	-	0,73 (0,22-2,45)
Сердечная недостаточность, %	10	4	5	2,96 (1,47-5,94)*	2,02 (0,92-4,45)
Кардиогенный шок, %	4	6	5	0,76 (0,41-1,42)	0,83 (0,37-1,88)
Потребность в ИВЛ, %	2	0	3	-	0,49 (0,08-2,98)
Кровотечение, %	4	1	3	5,50 (1,32-22,85)*	1,45 (0,51-4,12)
Комбинация неблагоприятных событий, %	15	9	16	1,76 (1,10-2,81)*	0,92 (0,56-1,51)
*p<0,05					
ОКС – острый коронарный синдром; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких					

сердечной недостаточности выше почти в 3 раза (ОР 2,96; 95%ДИ 1,47-5,94; $p < 0,05$), а риск кровотечения выше в 5,5 раз (ОР 5,50; 95%ДИ 1,32-22,85; $p < 0,05$).

Таким образом, в этом одноцентровом наблюдательном исследовании сравнили госпитальные исходы у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел, прасугрел или тикагрелор. Несмотря на некоторые ограничения, связанные с небольшим количеством пациентов в группах прасугрела и тикагрелора и неравномерной пропорцией пациентов во всех трех группах, было показано, что из трех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов прасугрел оказался наиболее эффективным и безопасным препаратом с меньшей частотой развития событий MACE, сердечной недостаточности и кровотечения.

В 2018 г. опубликованы результаты крупного английского регистра British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) PCI [16], в котором участвовало чуть более 89000 пациентов с ОКС и ЧКВ из Англии и Уэльса. Регистр BCIS PCI представляет собой ретроспективное исследование проспективно отобранных данных пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ в период с января 2007 г. по декабрь 2014 г.

Первичная цель исследования состояла в изучении взаимосвязи между использованием конкретного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, прасугрел и тикагрелор) и показателями 30-дневной и 1-летней смертности. Помимо смертности, оценивали госпитальную частоту больших кровотечений и крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse clinical events – MACE). Кровотечения включали

внутричерепное кровоизлияние, ретроперитонеальную гематому, желудочно-кишечное кровотечение, тампонаду перикарда, любое кровотечение с потребностью в гемотрансфузии, а также кровотечение из артериального доступа при выполнении ЧКВ. Показатель MACE представлял собой комбинацию госпитальной смертности, повторного ИМ и реваскуляризации (экстренная коронарная ангиография или повторное ЧКВ).

Среди 125424 пациентов, подвергнутых первичному ЧКВ, были отобраны 89067 (71%) человек, из которых 58248 пациентов принимали клопидогрел, 17714 – прасугрел, 13105 – тикагрелор. Как и в других регистрах, пациенты всех трех групп существенно различались между собой по ряду характеристик. Например, пациенты в группе клопидогрела были старше, среди них было больше женщин, у них была выше частота периферического атеросклероза, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, а также коронарного шунтирования, ЧКВ, инсульта и ИМ в анамнезе. Пациенты в группе прасугрела были моложе, среди них было больше мужчин, выше частота курения и ниже – СД.

Особенности процедур ЧКВ также существенно различались между тремя группами. Так, в группе клопидогрела было больше пациентов с кардиогенным шоком и потребностью в использовании внутриаортальной баллонной контрпульсации; реже назначали бивалирудин, использовали радиальный доступ и выполняли тромбэктомия; чаще проводили вмешательство на нескольких артериях. В группе прасугрела было больше пациентов с кровотоком TIMI 0, но меньше – с потребностью в искусственной вентиляции легких. В группе тикагрелора чаще имплантировали стенты с

Table 3. The risk of adverse events in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention [adapted from 16]

Таблица 3. Риск неблагоприятных событий у пациентов с ОКС и ЧКВ [адаптировано из 16]

Исходы	Группы сравнения	ОР (95%ДИ)	p
MACE	Прасугрел против Клопидогрела	0,94 (0,84-1,06)	0,296
	Тикагрелор против Клопидогрела	1,17 (1,04-1,32)	0,011
	Тикагрелор против Прасугрела	1,25 (1,06-1,47)	0,008
Кровотечения	Прасугрел против Клопидогрела	0,73 (0,59-0,91)	0,005
	Тикагрелор против Клопидогрела	0,65 (0,49-0,85)	0,002
	Тикагрелор против Прасугрела	0,87 (0,60-1,25)	0,441
30-дневная смертность	Прасугрел против Клопидогрела	0,87 (0,78-0,97)	0,014
	Тикагрелор против Клопидогрела	1,07 (0,95-1,21)	0,237
	Тикагрелор против Прасугрела	1,22 (1,03-1,44)	0,020
1-летняя смертность	Прасугрел против Клопидогрела	0,89 (0,82-0,97)	0,011
	Тикагрелор против Клопидогрела	1,06 (0,96-1,16)	0,247
	Тикагрелор против Прасугрела	1,19 (1,04-1,35)	0,010

ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; MACE (major adverse cardiovascular events) – суммарная частота госпитальной смертности, повторного инфаркта миокарда и реваскуляризации (экстренная коронарная ангиография или повторное ЧКВ)

лекарственным покрытием и реже использовали ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa.

Показатели 30-дневной и 1-летней смертности оказались наиболее высокими в группе клопидогрела (6,5% и 10,2% соответственно; $p < 0,001$), наиболее низкими – в группе прасугрела (3,6% и 5,9%; $p < 0,001$), а в группе тикагрелора имели промежуточные значения (5,5% и 8,5%; $p < 0,001$) (табл. 3). Аналогично госпитальная частота событий MACE была значительно ниже в группе прасугрела (3,2%) по сравнению с группами клопидогрела (4,9%) и тикагрелора (4,8%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Госпитальная частота кровотечений оказалась существенно выше в группе клопидогрела (1,5%) по сравнению с группой прасугрела (0,7%) и тикагрелора (0,6%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

По сравнению с клопидогрелом терапия прасугрелом была ассоциирована со снижением риска 30-дневной смертности на 13% (ОР 0,87; 95%ДИ 0,78-0,97; $p = 0,014$) и 1-летней – на 11% (ОР 0,89; 95%ДИ 0,82-0,97; $p = 0,011$), а также с уменьшением риска больших кровотечений в период госпитализации на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,59-0,91; $p = 0,005$) при практически одинаковом риске событий MACE (ОР 0,94; 95%ДИ 0,84-1,06; $p = 0,30$).

При сравнении между собой клопидогрела и тикагрелора не обнаружили различий по величине риска 30-дневной (ОР 1,07; 95%ДИ 0,95-1,21; $p = 0,24$) и 1-летней (ОР 1,06; 95%ДИ 0,96-1,16; $p = 0,25$) смертности.

Наконец, лечение тикагрелором было ассоциировано с повышением риска 30-дневной смертности на 22% (ОР 1,22; 95%ДИ 1,03-1,44; $p = 0,02$) и 1-летней – на 19% (ОР 1,19; 95%ДИ 1,04-1,35; $p = 0,01$) по сравнению с прасугрелом. Также в группе тикагрелора риск событий MACE был на 25% выше (ОР 1,25; 95%ДИ 1,06-1,47; $p = 0,008$), чем в группе прасугрела, при сопоставимом риске большого кровотечения (ОР 0,87; 95%ДИ 0,60-1,15; $p = 0,44$).

Таким образом, результаты регистра BCIS PCI с участием около 89000 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ, свидетельствуют о том, что лечение прасугрелом было ассоциировано со значимым снижением 30-дневной и 1-летней смертности по сравнению с клопидогрелом и тикагрелором. Поскольку маловероятно, что для прямого сравнения прасугрела и тикагрелора в будущем будут выполнены РКИ с адекватной статистической мощностью и столь же большим количеством

участников, данное исследование, безусловно, представляет огромный интерес, а его результаты могут учитываться врачами при принятии клинического решения.

Заклучение

В целом результаты РКИ и наблюдательных исследований реальной клинической практики указывают на то, что применение прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ ассоциируется со значительным снижением риска ишемических осложнений при приемлемом риске кровотечений. Сравнительный анализ показал, что прасугрел эффективнее и безопаснее клопидогрела, и, как минимум, не уступает тикагрелору, а по данным некоторых регистров, даже превосходит его по ряду показателей.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями прасугрел следует назначать в следующих ситуациях: 1) пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергаемым первичному ЧКВ; 2) пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, которым была выполнена тромболитическая терапия, но планируется проведение отсроченного ЧКВ (переход с приема клопидогрела на терапию мощными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов рекомендуется через 48 ч); 3) пациентам с ОКС без подъема сегмента ST с известной коронарной анатомией, которым планируется проведение ЧКВ; 4) пациентам, перенесшим тромбоз стента на фоне терапии клопидогрелом (в т. ч. пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца). Прасугрел не рекомендовано назначать пациентам с ОКС без подъема сегмента ST, у которых выбрана стратегия медикаментозного лечения. Таким образом, основная сфера применения прасугрела – это пациенты с ОКС, подвергнутые ЧКВ.

Нагрузочная доза прасугрела составляет 60 мг, поддерживающая – 10 мг 1 р/д. Препарат противопоказан при активном кровотечении, а также внутричерепном кровоизлиянии и инсульте/ТИА в анамнезе. С осторожностью следует назначать пациентам старше 75 лет и с массой тела менее 60 кг; у таких пациентов поддерживающая доза прасугрела должна быть снижена до 5 мг/сут.

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

Disclosures. The publication of the article is supported by Servier, but it did not affect own opinion of the author.

References / Литература

1. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-55. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
2. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-e426. doi:10.1161/CIR.0000000000000134.
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
6. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
7. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A.C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
8. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-33. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.002.
9. James S., Akerblom A., Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009;157(4):599-605. doi:10.1016/j.ahj.2009.01.003.
10. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1964-77. doi:10.1093/eurheartj/ehp296.
11. Larmore C., Effron M.B., Molife C. et al. «Real-World» Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;88:535-44. doi:10.1002/ccd.26279.
12. Effient® [package insert]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo, Inc./Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; November, 2013. [cited by Oct 21, 2018] Available at: <http://pi.lilly.com/us/effient.pdf>.
13. Wiviott S.D., Desai N., Murphy S.A. et al. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol*. 2011;108:905-11. doi:10.1016/j.amjcard.2011.05.020.
14. Goldstein P., Grieco N., Ince H. et al. On behalf of the MULTIPRAC study investigators. Mortality in primary angioplasty patients starting antiplatelet therapy with prehospital prasugrel or clopidogrel: a 1-year follow-up from the European MULTIPRAC Registry. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:143-51. doi:10.2147/VHRM.S95391.
15. Khayata M., Gabra J.N., Nasser M.F. et al. Comparison of Clopidogrel With Prasugrel and Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome: Clinical Outcomes From the National Cardiovascular Data-base ACTION Registry. *Cardiol Res*. 2017;8(3):105-10. doi:10.14740/cr560w.
16. Olier I., Sinker A., Hildick-Smith D.J.R. et al., on behalf of the British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018;104(20):1683-90. doi:10.1136/heartjnl-2017-312366.

About the Author:

Natalya M. Vorobyeva – MD, PhD, Head of, Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Специфические антидоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях

Александр Борисович Сумароков^{1*}, Людмила Ивановна Бурячковская¹,
Никита Валерьевич Ломакин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления Делами Президента РФ
Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 26

В статье собраны сведения о лекарственных средствах из новой группы сердечно-сосудистых препаратов – ингибиторах действия прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), которые могут быть использованы в качестве антидота при остановке угрожающих жизни кровотечений у больных, получавших ПОАК. Прием ПОАК сопровождается несколько меньшей частотой больших кровотечений, чем при терапии непрямыми антикоагулянтами, но их применение также несет риск геморрагий, представляющих угрозу жизни больного. Для борьбы с кровотечениями созданы новые лекарственные средства – антидоты ПОАК – идаруцизумаб, андексанет, цирапарантаг, потребность в которых может появиться при спонтанном кровотечении, кровотечениях, возникших при проведении экстренного хирургического или инвазивного вмешательства, при травме, инсульте, у больных с почечной или печеночной недостаточностью. Приведены сведения о частоте основных видов кровотечений на фоне приема новых оральных антикоагулянтов. Рассмотрены имеющиеся в зарубежной литературе сведения о применении специфических антидотов ПОАК при кровотечениях и неспецифические методы лечения.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, кровотечения, антидоты.

Для цитирования: Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В. Специфические антидоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):944-950. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-944-950

Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulants in Life-Threatening Bleeding

Alexander B. Sumarokov^{1*}, Lyudmila I. Buryachkovskaya¹, Nikita V. Lomakin²

¹ National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

² Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation. Marshala Timoshenko ul. 26, Moscow, 121359 Russia

Review presents data on medicines from the new group of cardiovascular drugs, direct oral anticoagulants (DOACs) inhibitors, as antidotes for DOAC when stopping life-threatening bleeding. DOAC therapy is accorded by hemorrhages with lower frequency than therapy by indirect anticoagulants, but really exist. New antidotes for DOACs are idarucizumab, andexanet, ciraparantag. The need in antidotes for DOAC may suddenly appear in spontaneous bleeding, during surgical operation, invasive procedure, due to trauma, in patients with stroke, kidney or liver failure. Data is given on the frequency of the main types of bleeding while taking new oral anticoagulants. Information concerning use of antidotes for DOACs in bleedings as well as use of non-specific therapy are reviewed.

Keywords: direct oral anticoagulants, bleeding, antidotes.

For citation: Sumarokov A.B., Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulants in Life-Threatening Bleeding. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):944-950. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-944-950

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

Введение

Применение непрямых антикоагулянтов (антагонисты витамина К [АВК]) служит важнейшим элементом терапии больных фибрилляцией предсердий для профилактики ишемического инсульта, других тромбозомболических осложнений. В последнее десятилетие альтернативу им составили прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые, в отличие от АВК, обычно не требуют регулярного контроля эффекта. Возможность развития кровотечений – серьезный ограничивающий фактор, который необходимо учи-

тывать при проведении любой антитромботической терапии. Хорошо известны случаи кровотечений при терапии блокаторами рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa, непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами. Вероятность спонтанного развития кровотечения зависит от диагноза, состояния больного и остроты процесса, возраста, проводимой антитромботической терапии, ее длительности. Необходимость контроля эффекта непрямых антикоагулянтов во избежание передозировки и риска кровотечения создает определенные трудности больному, получающему терапию АВК, что нередко сказывается на степени приверженности лечению у некоторых пациентов и повышает риск осложнений. ПОАК гораздо более удобны боль-

Received / Поступила: 21.09.2018

Accepted / Принята в печать: 17.10.2018

ным, так как требования к контролю эффекта при назначении и длительном приеме препарата значительно ниже. Другим преимуществом ПОАК является более быстрое достижение уровня коагуляции, обеспечивающего антитромботический эффект. Однако отсутствие жестких требований к контролю не избавляет больного от риска кровотечений (желудочно-кишечных, интракраниальных, других), которые при приеме ПОАК хотя и отмечаются несколько реже, чем при лечении АВК, но все же несут реальную опасность осложнений. Соответственно, существует потребность в специфических антидотах для ПОАК.

Кровотечения при применении прямых оральных антикоагулянтов

Общая частота кровотечений при назначении ПОАК сохраняется примерно на том же уровне, что и при приеме непрямых антикоагулянтов, хотя наблюдаемая частота больших кровотечений ниже. На это указывают результаты сравнительных исследований: RE-LY (дабигатран против варфарина) [1], ROCKET-AF (сравнение ривароксабана и варфарина) [2], ARISTOTLE (сравнение апиксабана и варфарина) [3], ENGAGE-AF TIMI (сравнение эдоксабана и варфарина) [4,5]. В этих исследованиях частота больших кровотечений сохранялась на уровне 2-3% в год. У всех препаратов, кроме ривароксабана, различия были на уровне статистической значимости в пользу ПОАК. На фоне терапии апиксабаном и эдоксабаном имелись статистически значимые отличия в пользу ПОАК в отношении частоты внутримозговых кровотечений, которые составляли 0,26-0,33% по сравнению с 0,8-0,85% для варфарина за год наблюдения. Частота желудочно-кишечных кровотечений составляла 0,76%-2,0% в год. При этом ривароксабан, большие дозы дабигатрана (150 мг/сут) и эдоксабан (60 мг/сут) значимо проигрывали варфарину по частоте желудочно-кишечных кровотечений (табл. 1). Вместе с тем по данным мета-анализа, охватившего 12 ос-

новных исследований по больным, получавшим ПОАК, частота больших кровотечений равна 4% [6].

Другим показателем, помогающим оценить вероятность нежелательных явлений в разных обследованных группах, может служить сравнение относительных рисков возникновения события. По данным постмаркетинговых исследований (US Medicare, MarketScan/Clinformatics, US Department of Defense, Humedica, Danish Registry of Medicinal Product Statistics) относительный риск больших кровотечений на фоне дабигатрана находился в пределах 0,66-0,97; риск внутримозговых – 0,08-0,4; относительный риск желудочно-кишечных составил 0,97-1,28; на фоне апиксабана относительный риск больших кровотечений составил 0,69-0,75 [7].

Представленные данные наглядно иллюстрируют сохранение угрозы кровотечений при длительном лечении ПОАК при наблюдаемом общем тренде снижения частоты кровотечений.

В 2017 г. FDA (US Food and Drug Administration) разрешил использование еще одного препарата из группы ПОАК (бетриксабан) для профилактики венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений и ишемического инсульта [8,9]. Частота больших кровотечений при его применении составила 0,71% в расчете на год лечения [8]. Препарат относится к прямым ингибиторам тромбина, он снижает протромбинолизную активность. Бетриксабан может применяться у больных со сниженной функцией почек, так как преимущественно элиминируется через желудочно-кишечный тракт [9]. В дальнейшем предстоит уточнить позицию этого средства в лечении и профилактике сосудистых заболеваний. В настоящее время во всем мире наблюдается рост применения ПОАК, в связи с чем возрастает потребность в специфических антидотах. Их создание явилось яркой страницей в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний за последнее десятилетие [10].

Сегодня в медицине наибольший опыт применения имеется в отношении первого созданного антидота к

Table 1. The frequency of bleeding when using direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation per year of observation (adapted from [5])

Таблица 1. Частота кровотечений на фоне ПОАК по сравнению с варфарином у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в расчете на год наблюдения (адаптировано из [5])

Дабигатран 150 мг 2 р/сут RE-LY [1]	Дабигатран 110 мг 2 р/сут RE-LY [1]	Ривароксабан 20 мг/сут ROCKET AF [2]	Апиксабан 5 мг 2 р/сут ARISTOTLE [3]	Эдобаксан 30 мг/сут ENGAGE-AF TIMI [4]
Большие кровотечения				
3,11% против 3,36%, p=0,31	2,71% против 3,36%, p=0,003	3,6% против 3,4%, p=0,58	2,13% против 3,09%, p<0,001	1,61% против 3,43%, p<0,001
Интракраниальные кровотечения				
0,30% против 0,74%, p<0,001	0,23% против 0,74%, p<0,001	0,5% против 0,7%, p=0,02	0,33% против 0,80%, p<0,001	0,26% против 0,85%, p<0,001
Желудочно-кишечные кровотечения				
1,51% против 1,02%, p<0,001	1,12% против 1,02%, p=0,43	2,0% против 1,24%, p<0,0001	0,76% против 0,86%, p=0,37	0,82% против 1,23%, p<0,001

Table 2. The main antidotes of direct oral anticoagulants

Таблица 2. Основные представители группы антидотов ПОАК

Параметр	Идаруцизумаб	Андексанет-альфа	Цирапарантаг (арипазин)
Мишень	Дабигатран	Ингибиторы фактора X (ривароксабан, аликсабан, эдоксабан)	Все ПОАК, гепарин
Механизм действия	Пролекарство, фрагмент моноклональных антител человека, специфически связывающихся с дабигатраном и нейтрализующих его действие	Рекомбинантная форма фактора Ха, немедленно нейтрализующая действие ингибиторов фактора Ха вследствие высокой аффинности	Синтетическая молекула, связывающая многие антикоагулянты, кроме АВК
Доза	Болюс 2,5 мг в/в, дважды с интервалом в 15 мин	400 мг болюсно с продолжением инфузии 4 мг/мин в течение 2 ч	Однократно 100 мг в/в
Имеются данные клинического применения	Используется на практике, REVERSE-AD study [11]	Закончена III фаза, разрешен FDA	Ведутся исследования III фазы

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, АВК – антагонисты витамина К, FDA – US Food and Drug Administration

Table 3. Pharmacokinetic characteristics of new oral anticoagulants and indications for laboratory determination of their effects

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики новых оральных антикоагулянтов и показания для лабораторного определения их эффектов

Параметр	Ривароксабан	Аликсабан	Эдоксабан	Дабигатран
Т _{max} , час	2-4	3-4	1-2	0,5-2
Время полувыведения (T _{1/2}), ч	5-13	Около 12	10-14	12-14
Выведение через почки, % (активный препарат)	Около 33%	Около 27%	Около 50%	Около 80%
Качественная оценка	Протромбиновое время, тест генерации тромбина	ПВ и АЧТВ не применяются Тромбоэластограмма (ROTEM) и тест генерации тромбина	ПВ и АЧТВ не применяются	АЧТВ
Количественная оценка	HEMOCLLOT, анти-фактор Ха тест с калибратором [16]	HEMOCLLOT, анти-фактор Ха тест с калибратором [16]	Анти-фактор Ха тест с калибратором, время образования белого тромба. HEMOCLLOT, анти-фактор Ха тест с калибратором	АЧТВ, тест генерации тромбина, разведенное тромбиновое время, экариновый тест

ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, ТЭГ – тромбоэластограмма, ЭТ – экариновый тест, HEMOCLLOT – разбавленное тромбиновое время

дабигатрану – идаруцизумабу (исследование REVERSE-AD study [11]). Закончены исследования III фазы андексанет-альфа [12], заканчиваются исследования арипазина.

В табл. 2 и 3 представлены основные характеристики антидотов ПОАК.

Клинико-фармакологические особенности прямых оральных антикоагулянтов и возможности лабораторной оценки их действия при возникновении геморрагических осложнений

При проведении терапии ПОАК достижение и поддержание устойчивой концентрации препарата в плазме существенно упрощено по сравнению с непрямыми антикоагулянтами из-за более простой фармакокинетики прямых антикоагулянтов, что позволило отказаться от необходимости регулярного контроля их эффекта. Однако существуют ситуации, когда знание о присутствии или примерной концентрации препа-

рата в крови крайне важно для понимания клинической ситуации и нарушений гемостаза. Это особенно важно знать при экстренном хирургическом вмешательстве у больного, находящегося на терапии ПОАК, недавнем инсульте, в случае травмы, у ослабленных больных с малой массой тела, при выраженных нарушениях функции печени и почек, при подозрениях на лекарственные взаимодействия, при отслеживании состояния гемостаза после использования антидота [13]. Поскольку фармакокинетика препаратов ПОАК имеет между собой важные различия, основные ее положения могут быть бесполезны перед применением антидотов ПОАК.

Однако надежного метода количественного определения антикоагулянтного эффекта ПОАК среди общепринятых коагуляционных тестов нет; применение имеющихся тестов дает только приблизительные сведения, многие тесты не стандартизованы. Реагенты диагностических наборов имеют вариативную чувствительность, трактовка получаемых данных не может считаться однозначной, и носит ориентировочный ха-

ракти [14]. Набор лабораторных методов для качественно-количественного определения препарата отличается для каждого из ПОАК. Рутинное определение антикоагулянтного эффекта ПОАК не применяется, потребность в таких сведениях появляется только в urgentных ситуациях. Измерение антикоагулянтной активности ПОАК по концентрации препарата затруднено, так как существующие методы определения концентрации требуют одновременного использования методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, при этом концентрация препарата в плазме в момент устойчивой фазы эффекта (steady-state) имеет высокую межиндивидуальную вариабельность и может различаться в несколько раз [14-15]. На сегодняшний день наиболее достоверными тестами для определения концентрации ингибиторов фактора Ха является определение с помощью специальных тест-наборов с калибраторами или, при доступности, с помощью масс-спектрометрии в комплексе с жидкостной хроматографией. Лабораторный контроль эффекта ПОАК продолжает находиться на стадии разработки [15]. При назначении ПОАК рекомендуется использовать фиксированные дозы.

Лечение антидотами ПОАК должно проводиться подготовленным в вопросах антикоагулянтной терапии специалистом, с лабораторной поддержкой, поскольку неадекватное применение препарата может привести к развитию новых осложнений в виде артериальной и венозной тромбоэмболии, ишемии, кардиальных осложнений. Антидоты ПОАК следует применять только при наличии реальных признаков кровотечения. Профилактически антидоты ПОАК не назначают, так как контроль их действия затруднен, а применение не исключает повышения угрозы тромботических осложнений. Профилактически антидоты ПОАК не назначают, так как контроль их действия затруднен, а применение не исключает повышения угрозы тромботических осложнений. Выбор лечебной тактики применения антидотов ПОАК следует проводить с учетом клинико-фармакологических особенностей действия как примененного у больного препарата ПОАК, так и антидота к нему. По сравнению с АВК ПОАК значительно быстрее достигают эффекта после первичного назначения, с более предсказуемой фармакокинетикой, меньшей вариабельностью в соотношении доза-эффект, они характеризуются более широким терапевтическим окном. ПОАК не подвержены влиянию лекарственных взаимодействий и диеты [16], за исключением дабигатрана. Из представленных в табл. 3 фармакокинетических характеристик ПОАК следует, что они достаточно быстро, в течение 2-4 ч достигают пиковой концентрации, а затем полностью выводятся из организма, преимущественно, через кишечник (кроме дабигатрана) на протяжении около су-

ток, выходя на уровень половины максимальной концентрации в течение 10-14 ч. Дабигатран выводится через почки, поэтому он противопоказан при нарушениях функции почек, способствующих кумуляции препарата. Следует помнить, что проведение проводниковой анестезии или спинальной пункции у больных, получающих ПОАК, может осложниться эпидуральной или спинальной гематомой.

Препараты антидотов прямых оральных антикоагулянтов

Идаруцизумаб (Idarucizumab) представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который необратимо связывает прямой ингибитор тромбина дабигатран, немедленно устраняя его антикоагулянтный эффект [17]. Структура идаруцизумаба напоминает тромбин, но он не обладает энзиматической активностью. Аффинность идаруцизумаба к дабигатрану примерно в 350 раз выше, чем последний имеет к тромбину, это свойство объясняет быстрое начало действия и медленное прекращение эффекта из-за почти необратимого связывания дабигатрана идаруцизумабом. У идаруцизумаба нет тромбиноподобной активности, что доказывается отсутствием после приема какой-либо динамики коагуляционных тестов и показателей агрегации тромбоцитов. Антидот выводится через почки в основном в течение 4 часов, но следовые количества могут быть обнаружены через 16-24 ч. У здоровых лиц введение идаруцизумаба приводило к немедленному началу снижения антикоагулянтной активности дабигатрана, при этом следовой эффект после введения доз выше 2 г прослеживался до 72 ч. Исследование на добровольцах пожилого возраста и с нарушенной функцией почек показали, что эти факторы не влияют на характеристики идаруцизумаба в качестве антидота. Больной, получивший лечение идаруцизумабом, требует интенсивного наблюдения на протяжении не менее суток. После применения идаруцизумаба может отмечаться преходящее появление белка в моче, что объясняется выведением связанного комплекса препарат-антидот [18-19]. Во время лечения кровотечения, возникшего после приема дабигатрана, важно следить за диурезом. У пожилых больных дабигатран может вызвать тяжелую гематурию даже при приеме низких доз препарата, о чем свидетельствуют описанные клинические случаи, где кровотечения развились через 4-5 дней терапии. Специфическими антидотами врачи не располагали, гематурия прекратилась через сутки после отмены препарата, при этом исходные показатели функции почек у больных не имели отклонений от нормы [20]. Об аллергических осложнениях при терапии идаруцизумабом не сообщается; повторные введения препарата здоровым добровольцам не вы-

звали значительных иммунологических реакций [21-23]. При применении идаруцизумаба возможны анафилактикоидные реакции, кроме того, следует учесть врожденную непереносимость фруктозы, поскольку препарат содержит около 4 г сорбитола в качестве наполнителя. Применение антидота ПОАК идаруцизумаба у больного с признаками острого ишемического инсульта, получавшего до этого дабигатран, не помешало успешно применить системный тромболизис [24].

Андексанет-альфа – рекомбинантный модифицированный человеческий фактор Ха без собственной антикоагулянтной активности, но с более высокой аффинностью к ингибиторам фактора Ха, чем природный аналог. В силу этого он действует как рецептор-ловушка, которая из-за высокого сродства к отдельным антикоагулянтам успевает раньше, чем собственный фактор Ха человека присоединиться к препарату, блокируя его активность. Показано, что он способен связывать как прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписабан, эдоксабан), так и не прямые ингибиторы (эноксипарин, фондапаринукс).

После болюсного введения андексанет позволяет быстро снизить активность фактора Ха примерно на 90% в течение получаса [26]. Препарат андексанет-альфа одобрен в мае 2018 г. и показан в случае возникновения на фоне приема антикоагулянтов опасного для жизни или неконтролируемого кровотечения. Препарат предлагается вводить в двух дозировочных режимах, в первом случае болюсно вводят 400 мг со средней скоростью 30 мг/мин на протяжении 2 ч. Во втором случае дозы увеличиваются вдвое. В исследовании ANNEXA на здоровых добровольцах андексанет показал себя эффективным антидотом в отношении аписабана. Не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, выработка тромбина восстанавливалась спустя 2-5 мин после введения андексанет-альфа [26].

В первое клиническое исследование андексанет-альфа ANNEXA-4 было включено 67 больных после зафиксированного потенциально жизнеопасного острого кровотечения (в т.ч. в 49% – из ЖКТ, в 42% – интракраниальное). Кровопотеря сопровождалась гипотензией, потерей сознания, необъяснимым снижением сердечного выброса, нарушениями сознания, снижением гемоглобина на 2 г/дл, что говорит о тяжести состояния больных. Андексанет-альфа вводили в дозе 400 мг болюсно или болюсно с последующей инфузией 400 мг со скоростью 4 мг/мин на протяжении 2-2,5 часов [26]. У всех вошедших в окончательный анализ больных отмечалось снижение в плазме активности анти-фактора Ха. У больных, получавших исходно ривароксабан, в конце 2-часовой инфузии активность анти-фактора Ха снизилась на 86%, а через

4 ч она составляла 39% от исходного уровня. У больных, получавших исходно аписабан, в конце 2-часовой инфузии активность анти-фактора Ха снизилась на 93%, а через 4 ч она составляла 30% от исходного уровня, который сохранялся и через 8 и 12 ч. Эти данные указывают, что продолжительное, на протяжении нескольких часов введение антидотов ингибиторов фактора Ха не требуется. Результат через 12 ч после начала введения препарата антидота ПОАК был оценен как отличный и хороший у 79% больных; в большинстве случаев имелось восстановление нормальных значений показателей гемостаза, и такой результат прослеживался во всех подгруппах. В последующие 30 дней 18 больных из 67 имели тромботические события. Этот факт следует трактовать с учетом того, что в данное исследование включался контингент больных с исключительно тяжелым состоянием из-за наличия в момент поступления большого кровотечения, а средний возраст обследованной группы составил 77 лет. Большинство больных, у которых были отмечены тромботические события, страдали тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием. Среди умерших возраст 10-ти из 18-ти больных относился к 9-й декаде, еще 6 умерших были старше 70 лет [25]. Больные, получающие терапию ингибиторами фактора Ха, обычно имеют тяжелые заболевания, предрасполагающие к рецидиву процесса, поэтому после введения андексанет-альфа рекомендуется своевременное возобновление антикоагулянтной терапии во избежание тромбозов. Описан случай развития тромбоза спустя 72 ч после применения антидота ривароксабана, что указывает на необходимость оперативности в возобновлении анти тромботической терапии после введения антидота [10]. Поскольку контингент больных с кровотечениями часто имеет весьма тяжелые соматические заболевания и пожилой возраст, риск неблагоприятных событий у них весьма высок. В исследовании ANNEXA-4 у 11-ти из 86-ти больных (12%), несмотря на возобновленную антикоагулянтную терапию, возникали повторные тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее частыми побочными явлениями, возникшими у больных, были инфекции мочевыводящих путей и пневмонии, а у здоровых добровольцев встречались реакции на инфузию (покраснение, чувство жара, кашель, преходящее нарушение вкуса, одышка). Иммунологические реакции после введения препарата заключались в выработке антител к андексанет-альфа у 6% волонтеров. Действие андексанет-альфа у пожилых (>65 лет) и молодых (18-45 лет) людей не имело существенных различий по побочным эффектам.

Цирапарантаг (арипазин) – потенциальный универсальный антидот прямых и не прямых ингибиторов

фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина, а также гепарина и низкомолекулярного гепарина (например, эноксапарина). В настоящее время завершаются его клинические испытания, изучаемая доза – 100 мг однократно внутривенно. Препарат имеет быстрое начало действия, примерно в течение 10 мин, а его эффект сохраняется в течение суток [9]. Цирапарантаг эффективно и безопасно нормализует коагулогический ответ на антикоагулянты, т.к. у него отсутствуют какие-либо прокоагулянтные свойства. Препарат цирапарантаг был изучен на здоровых добровольцах, получавших низкомолекулярные гепарины, эдоксабан в дозе 60 мг. Однократная доза 100-300 мг внутривенно продемонстрировала полное восстановление коагуляции после эдоксабана в течение 10 мин, и сохранявшуюся в течение суток стабильную картину гемостаза. Путь выведения препарата почечный. После введения препарата не отмечалось роста прокоагулянтной активности. Побочные явления выражались в покраснении лица, ознобе [27]. Препарат перспективен для купирования кровотечений, возникших после приема любых антикоагулянтов, кроме прямых. Лабораторный контроль за действием цирапарантага возможен по показателям протромбинового времени, тромбоэластографии, времени образования белого тромба.

Риск тромбозов при прерывании терапии антидотами прямых оральных антикоагулянтов

Во избежание развития тромботических осложнений при применении антидотов ПОАК следует четко выдерживать сроки восстановления базовой антикоагулянтной терапии. Это требование в полной мере относится и к терапии самими ПОАК [28]. При этом необходимо учитывать состояние почек, тяжесть состояния, локализацию кровотечения (закрытая полость, субдуральные гематомы и др.). Поэтому после большой операции или при почечной недостаточности возобновление приема антикоагулянта может быть сдвинуто на более позднее время под контролем коагуляционных тестов. В отсутствии антидотов ПОАК при больших кровотечениях у больных, получавших прямые оральные антикоагулянты, применяются неспецифические средства для восстановления гемостаза. Специальные исследования действия этих средств у больных с кровотечениями на фоне терапии ПОАК не проводились, поэтому представленные сведения имеют понятные ограничения. Обобщение сведений о проведении отмены ПОАК перед операцией, при инвазивном вмешательстве, при замене препарата ПОАК на препарат АВК или наоборот, можно почерпнуть в рекомендациях EHRA 2018 г. по применению ПОАК [29].

Применение возможных средств остановки кровотечения

Антидоты для ПОАК расширяют возможности в борьбе с кровотечениями. Однако до тех пор, пока они не смогут повсеместно рассматриваться как основное средство лечения тяжелых кровотечений у больных, получающих ПОАК, каждому стационару логично иметь алгоритм возможных лечебных действий при геморрагических осложнениях у больного, получающего современные антикоагулянты. Лечебная тактика применения неспецифических антидотов ПОАК мало отличается от общепринятых мероприятий при любых кровотечениях. Обобщение сведений о лечении кровотечений, включая возникшие на фоне применения ПОАК, и о применении антидотов изложены в публикациях Европейских рекомендаций по лечению больных с фибрилляцией предсердий [29-31]. В случае выявления у больного геморрагии необходимо сразу же оценить тяжесть кровотечения, уточнить название применяемого препарата и время последнего приема антикоагулянта, установить состояние функции почек (клиренс креатинина), получить клинический анализ крови с числом лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов, запросить помощь лаборатории для мониторинга динамики состояния гемостаза, используя для приблизительной ориентировки в состоянии коагуляции доступные тесты и провести их для последующего анализа динамики, выбрать известные возможности остановки кровотечения (прижатие, эндоскопия, и другие). Среди медикаментозных средств борьбы с кровотечением на фоне ПОАК важную роль играет применение концентрата неактивированного протромбинового комплекса (PCC), имеющего концентрацию свертывающих факторов в 25 раз выше, чем их содержание в плазме крови человека [30-32]. Имеются сведения об успешности применения этого средства при рефрактерных кровотечениях, однако оптимальная тактика применения препарата после кровотечений, возникших на фоне терапии ПОАК, в настоящее время уточняется [30]. Также возможно применение активированного протромбинового комплекса, содержащего ингибитор фактора VIIIa [33], применяемый у больных гемофилией, или дополнительно содержащий фактор VIII и фактор IX, а также содержащий факторы II, VII, IX и X препарат 4F PCC [34]. Гемодиализ может быть рекомендован только при кровотечениях после дабигатрана в первые часы после его приема при условии стабильной гемодинамики [28]. Имеется сообщение об успешной стабилизации гемостаза после кровотечения на фоне терапии ПОАК и остановке геморрагии с помощью плазмообмена [35]. Этот метод можно употребить у больных с выраженной патологией почек и печени. Рассмотренные в обзоре сведения дают основание полагать, что специфические антидоты ПОАК должны войти в арсенал

экстренной медицины, прежде всего, в палатах интенсивной терапии кардиохирургических, неврологических и травматологических отделений, в которых наиболее вероятно необходимость срочной помощи больным с кровотечениями при терапии ПОАК [29,36].

References / Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al., ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa0905562.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
4. Guigliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
5. Eikelboom J., Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *Am J Med.* 2016;129 Suppl:S33-S40. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.003.
6. Chai-Adisaksoha C., Crowther M., Isayama T., Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014;124(15):2450-8. doi:10.1182/blood-2014-07-590323.
7. Villines T.D., Peacock W.F. Safety of Direct Oral Anticoagulants: Insight from Postmarketing Studies. *Am J Med.* 2016;129(11S):S41-S46. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.004.
8. Rose D., Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(8):2049-58. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.004.
9. Gibson M.C., Nafee T., Megan K. et al. Symptomatic event reduction with extended-duration betrixaban in acute medically ill hospitalized patients. *Am Heart J.* 2018;198:84-90. doi:10.1016/j.ahj.2017.12.015.
10. Milner J., Cunha A., Gamboa-Cruz C. et al. Recent major advances in cardiovascular pharmacotherapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(7):853-862. doi:10.1007/s00228-018-2453-1.
11. Pollack C.V., Reilly P.A., van Ryn J. et al. Idarubicin reversal for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;337:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.
12. Baker D.E. Coagulation Factor Xa (Recombinant), Inactivated-zhzo (Andexanet Alfa). *Hosp Pharm.* 2018;53(5):286-291. doi:10.1177/0018578718788840.
13. Levy J.H. Discontinuation and Management of Direct-Acting Anticoagulants for Emergency Procedures. *Am J Med.* 2016;129 Suppl:S47-S53. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.005.
14. ten Cate H., Henskens Y., Lance M.D. Practical guidance on the use of laboratory testing in management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vascular Health and Risk Management.* 2017;13:457-67. doi:10.2147/VHRM.S126265.
15. Eikelboom J.W., Quilley D.J., Hirsh J. et al. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patient With Atrial Fibrillation. A Review. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):566-74. doi:10.1001/jamacardio.2017.0364.
16. Takatsuki S., Kimura K., Sugimoto K. et al. Real-world monitoring of effect direct oral anticoagulants in clinic and hospitalisation settings. *Sage Open Medicine.* 2017(5):1-9. doi:10.1177/2050312117734773.
17. Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013; 121(18):3554-62. doi:10.1182/blood-2012-11-468207.
18. Pollack C.V. Evidence Supporting Idarubicin for the Reversal of Dabigatran. *Am J Med.* 2016;129 Suppl:S73-S79. doi:10.1016/j.amjmed.2016.09.051.
19. Glund S., Stangier J., van Ryn J. et al. Effect of Age and Renal Function on Idarubicin Pharmacokinetics and Idarubicin-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:41-54. doi:10.1007/s40262-016-0417-0.
20. Kaur U., Chakrabarti S.S., Manna S., Gambhir I.S. Severe haematuria of lower urinary tract origin with low dose dabigatran use in three Indian elderly patients: unresolved issues in the safety of novel oral oral anticoagulants. *Ther Adv Drug Safety.* 2018;9(1):89-91. doi:10.1177/2042098617742344.

About the Authors:

Alexander B. Sumarokov – MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Clinical Cardiology n.a. A. L. Myasnikov, National Medical Research Centre of Cardiology

Lyudmila I. Buryachkovskaya – MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology

Nikita V. Lomakin – MD, PhD, Head of Cardioreanimatology Department, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

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.

21. Reilly P.A., van Ryn J., Grottko O. et al. Idarubicin, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Safety and Efficacy in Phase I Subjects. *Am J Med.* 2016;129 Suppl:S64-S72. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.007.
22. Glund S., Stangier J., van Ryn J. et al. Restarting Dabigatran Etxelate 24 h After Reversal With Idarubicin in Healthy Volunteers. *JACC.* 2016;67(13):1653-9. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.043.
23. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarubicin for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386:680-90. doi:10.1016/S0140-6736(15)60732-2.
25. Tirely D., He J., Nordling M.M., Wienecke T. Systemic Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke after Dabigatran Etxelate Reversal with Idarubicin - A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(7):e123-e125. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.039.
25. Connolly S.J., Milling T.J., Eikelboom J.W. et al., for the ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41. doi:10.1056/NEJMoa1607887.
26. Siegal D., Currutt J.T., Connolly S.J. et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015;373:2413-24. doi:10.1056/NEJMoa1510991.
27. Ansell J.E., Bakhr S.H., Laulicht B.E. et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):238-245. doi:10.1160/TH16-03-0224.
28. Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its significance in new oral anticoagulant era. Problems of efficacy and safety control. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):699-705. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):699-705]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705.
29. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
30. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
31. Eikelboom J.W., Kozek-Langenecker S., Exadaktilos A. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonists oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(3):306-17. doi:10.1007/s11239-017-1476-2.
32. Di Fusco S.A., Luca F., Benvenuto M. et al. Major bleeding with old and novel anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents. *Int J Cardiol.* 2018;268:75-79. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.060.
33. Engelbart J.M., Zepeske A., Galet A. et al. Safety and effectiveness of Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity for direct oral anticoagulants-related hemorrhage reversal. *Am J Emerg Med.* 2018 May 17. pii: S0735-6757(18)30400-5. doi:10.1016/j.ajem.2018.05.023.
34. Schenck B., Goerke S., Beer R. et al. Four-factor prothrombin concentrate improves thrombin generation and prothrombin time in patients with bleeding complications related to rivaroxaban: a single-center pilot trial. *Thromb J.* 2018;16:1. doi:10.1186/s12959-017-0158-9.
35. Kumar V., Allencherril J., Bracey A. et al. Therapeutic Plasma Exchange for Urgent Rivaroxaban Reversal. *Texas Heart Institute Journal.* 2018;45(2):96-8. doi:10.14503/THIJ-17-6229.
36. Horev N.G., Momot A.P., Kon'kova V.O. Antidotes for new direct oral anticoagulants. *Angiologia and Vascular Surgery.* 2016;22(3):173-9. (In Russ.) [Хорев Н.Г., Момот А.П., Конькова В.О. Антидоты новых прямых оральных антикоагулянтов. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2016;22(3):173-9].

Сведения об авторах:

Сумарок Александр Борисович – к.м.н., с.н.с., Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии

Бурячкова Людмила Ивановна – д.м.н., в.н.с., Институт Экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии

Ломак Никита Валерьевич – к.м.н., руководитель отделения кардиореаниматологии, Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ

Оценка *in vitro* сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии

Галина Владиславовна Раменская^{1*}, Игорь Евгеньевич Шохин²,
Надежда Ильинична Гапонова³, Васил Рауфович Абдрахманов³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 6 стр. 2

² Центр фармацевтической аналитики
Россия, 117246, Москва, Научный проезд, 20

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Цель. Изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих моксонидин, относительно референтного лекарственного препарата.

Материал и методы. Объектами данного исследования являлись препараты содержащие моксонидин в лекарственной форме – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 0,4 мг: референтный лекарственный препарат Физиотенз® и 4 воспроизведенных лекарственных препаратов моксонидина. Изучение высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов в условиях *in vitro* проводилось с использованием сравнительного теста кинетики растворения. Исследование проводилось в следующих средах: pH 1,2 (смесь 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и воды в соотношении 1:9); pH 4,5 (ацетатный буферный раствор); pH 6,8 (фосфатный буферный раствор). Спустя 5, 10, 15, 20 и 30 мин после начала испытания проводили отбор проб для определения в них количества высвободившегося моксонидина. Количественное определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В среде растворения с pH 1,2 для референтного препарата и всех исследуемых препаратов через 15 мин в раствор перешло более 85% моксонидина, профили растворения признаны сопоставимыми без расчета фактора сходимости f_2 . Для среды растворения с pH 4,5 профили растворения исследуемых препаратов №2 и №3 признаны сопоставимыми референтному препарату без расчета фактора сходимости f_2 . Для исследуемых препаратов №1 и №4 показаны статистически значимые различия результатов для временной точки 15 мин, что говорит о несопоставимости их кривых высвобождения с референтным препаратом. Факторы сходимости f_2 составили 17,52 и 35,30, соответственно (менее 50). Для среды растворения с pH 6,8 факторы сходимости f_2 для всех исследуемых препаратов моксонидина составили 23,8; 49,8; 38,6; 35,9, т.е. менее 50. Это говорит о несопоставимости их кривых высвобождения с референтным препаратом.

Заключение. В исследовании наблюдались отличия высвобождения *in vitro* различных препаратов, содержащих моксонидин: ни один из исследуемых образцов препаратов не был полностью сопоставим во всех средах. Более всего примечательны отличия в среде pH=6,8, при которой образцы имели либо более «быструю» кинетику (исследуемые препараты №2 и №3), либо более «медленную» (исследуемые препараты №1 и №4). Наблюдаемые различия в высвобождении моксонидина могут в последующем обеспечивать различную скорость всасывания действующего вещества в кровь после приема лекарственного средства.

Ключевые слова: Физиотенз®, кинетика растворения, моксонидин, оригинальный препарат, дженерический препарат.

Для цитирования: Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка *in vitro* сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):951-957. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957

Assessment of *in Vitro* Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment

Galina V. Ramenskaya¹, Igor E. Shokhin, Nadezhda I. Gaponova³, Vasil R. Abdrakhmanov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Bolshaya Pirogovskaya ul. 2-4, Moscow, 119435 Russia

² Center of Pharmaceutical Analytics. Nauchnii pr. 20, Moscow, 117246 Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

Aim. Investigation of comparative dissolution kinetics of generic medicinal products containing moxonidine versus reference drug.

Material and methods. Objects of the research were film-coated tablets containing moxonidine (INN) in a dose 0.4 mg: a reference drug Physiotens® and 4 generic drugs. *In vitro* dissolution test of moxonidine from the study drugs was performed using comparative dissolution kinetics test (CDKT). The CDKT was performed in the media with the following pH: 1.2 (1:9 mixture of 0.1 M hydrochloric acid and water), 4.5 (acetate buffer solution, prepared as per State Pharmacopoeia, XIII), and 6.8 (phosphate buffer solution, prepared as per State Pharmacopoeia, XIII). The sampling for dissolved moxonidine was performed 5, 10, 15, 20, and 30 min after the test was started. An high performance liquid chromatography method with ultraviolet detection at 220 nm was used to assay.

Results. Within 15 min more than 85% of moxonidine dissolved from the reference drug and all study drugs at pH 1.2; dissolution profiles were similar without calculation of similarity factor f_2 . Similarly, at pH 4.5 dissolution profiles of study drugs #2 and #3 were similar to that of the reference drug, and the similarity factor f_2 was not calculated. However, in case of study drugs #1 and #4 significant differences were observed at a single time point (15 min), which suggests that their dissolution profiles are non-similar to that of the reference drug. Similarity factors f_2 were calculated 17.52 and 35.30, respectively (less than 50). At pH 6.8 similarity factors f_2 for all study generic drugs were also less than 50 (23.8, 49.8, 38.6, and 35.9), so their dissolution curves were non-similar to that of reference drug.

Conclusion. In our study we observed difference in release *in vitro* of medicinal products containing moxonidines: none of the study drugs was fully similar to the reference drug in all media. The differences observed at pH 6.8 were noteworthy, where the samples had or faster kinetics (study drugs

#2 and #3), or slower dissolution kinetics (test drugs #1 and #4). Observed differences in moxonidine release rate may impact absorption of active pharmaceutical ingredient into the blood following drug administration.

Keywords: dissolution kinetics, moxonidine, original drug, generic drug.

For citation: Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Assessment of *in Vitro* Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6): 951-957. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957

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

Received / Поступила: 27.11.2018

Accepted / Принята в печать: 06.12.2018

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу важнейших проблем здравоохранения. По мнению экспертов растущая продолжительность жизни приведет к увеличению числа пациентов с АГ до 1,5 млрд в 2025 г. [1]. Распространенность АГ в Российской Федерации превысила 43% взрослого населения [2]. Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, фатальных.

Актуальной проблемой остается лечение пациентов с неосложненным гипертоническим кризом (ГК) на догоспитальном этапе. Несмотря на большой прорыв в лечении этих пациентов, они все еще остаются под высоким риском [3]. В связи с этим современные методики контроля давления на догоспитальном этапе при неотложных состояниях крайне важны для возможного снижения смертности пациентов от осложнений артериальной гипертензии [3].

С учетом ведущей роли симпатической гиперактивности в патогенезе АГ и ГК в последние годы интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику симпатолитиков нового поколения, таких как высокоселективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин. Несколько исследований эффективности применения моксонидина в дозе 0,4 мг подтвердили его высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с неосложненным ГК [4-7].

Самые частые неотложные состояния связаны с повышением уровня АД, на их долю приходится от 15 до 25% обращений в службу скорой медицинской помощи [8].

Высокая антигипертензивная эффективность моксонидина при гипертонических кризах подтверждена в ряде исследований. Согласно данным В.В. Руксина и О.В. Гришина при сублингвальном назначении препарата в дозе 0,4 мг эффективное снижение уровня АД у пациентов с неосложненным ГК достигалось в 90% случаев. Существенное снижение систолического и диастолического АД после однократного приема наблюдалось уже через 20 мин, достигая максимума через 1,5 ч [4].

Выявлена характерная особенность антигипертензивного действия моксонидина при гипертонических кризах: препарат более эффективен у пациентов с гиперсимпатикотонией, подтверждаемой тахикардией (ЧСС > 85 уд/мин), по сравнению с пациентами с нормальной ЧСС (91% и 57%, соответственно) [5].

В рандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании эффективности референтного моксонидина (AVES) однократный прием 0,4 мг препарата больными с неосложненным ГК статистически значимо снижал уровень АД к 30-й мин от начала лечения. Продолжительность антигипертензивного эффекта сохранялась в течение 12 ч от начала лечения, что выгодно отличает моксонидин от ингибитора АПФ каптоприла, продолжительность действия которого не превышает 6 ч [6,7].

В настоящий момент в России зарегистрировано 13 различных препаратов с международным непатентованным названием (МНН) моксонидин в форме выпуска «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Несмотря на доказанную биоэквивалентность этих препаратов, результаты исследований их терапевтической эквивалентности демонстрируют отличия [5].

Одним из объяснений отличий в скорости наступления и степени антигипертензивного эффекта референтного препарата (Физиотенз®) по сравнению с воспроизведенными аналогами может быть различная скорость и динамика высвобождения действующего вещества (моксонидин) вследствие изменений в технологии производства воспроизведенных лекарственных средств.

Одной из задач современной фармакологии является понимание процесса поступления действующего вещества в органы или клетки-мишени (фармакокинетики). Одним из ключевых этапов этого процесса является прогнозирование поведения действующего вещества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Для моделирования такого процесса в условиях *in vitro* в течение последних 30 лет применяется тест «Растворение», который стал важнейшим и незаменимым инструментом для контроля качества и оценки

взаимозаменяемости твердых дозированных лекарственных форм [9]. Для получения наиболее достоверных данных теста «Растворение» его условия должны быть приближенными к физиологическим параметрам сред ЖКТ [10].

Сравнительный тест кинетики растворения при котором проводится сравнение сопоставимости профилей высвобождения активных веществ из нескольких препаратов, наиболее точно характеризует биофармацевтические свойства лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы было изучение сравнительной кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих моксонидин, относительно референтного.

Материал и методы

Объекты исследования

Объектами данного исследования являлись препараты, содержащие моксонидин в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 0,4 мг: референтный препарат Физиотенз®, серия 644734 (Эбботт Лэбораториз ГмбХ, производства Роттендорф Фарма ГмбХ, Германия); исследуемый препарат (№1) Тензотран, серия 098232 (ООО «Тева», производства Перриго Израиль Фармасьютикалз Лтд, Швейцария); исследуемый препарат (№2) Моксонидин-СЗ, серия 10117 (ЗАО «Северная звезда», Россия); исследуемый препарат (№3) Моксонидин Канон, серия 110917 (ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия); исследуемый препарат (№4) Моксарел®, серия 060415 (ЗАО «Вертекс», Россия)

Методика изучения высвобождения *in vitro*

Изучение высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов в условиях *in vitro* проводилось с использованием сравнительного теста кинетики растворения на аппарате «лопастная мешалка» (Erweka серии DT 600, Германия) при скорости оборотов 75 об/мин и температуре среды $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Исследование проводилось в следующих средах: pH 1,2 (смесь 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и воды в соотношении 1:9); pH 4,5 (ацетатный буферный раствор, приготовленный согласно Государственной фармакопее XIV); pH 6,8 (фосфатный буферный раствор, приготовленный согласно Государственной фармакопее XIII). Объем среды растворения составлял 500 мл. Спустя 5, 10, 15, 20 и 30 мин после начала испытания проводили отбор проб для определения в них количества высвободившегося моксонидина. Количественное определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием при 220 нм.

Для каждой временной точки проводили расчет величин относительного стандартного отклонения для оценки достоверности результатов.

Эквивалентность профилей высвобождения оценивали с помощью фактора сходимости (f_2) [9].

Фактор сходимости f_2 рассчитывали по формуле:

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\overline{Q}_R(t) - \overline{Q}_T(t)]^2}{n}}} \right],$$

где n – число временных точек;

$\overline{Q}_R(t)$ – среднее значение высвобождения активного ингредиента из препарата сравнения на момент времени t , %;

$\overline{Q}_T(t)$ – среднее значение высвобождения активного ингредиента из исследуемого препарата на момент времени t , %.

Кинетика растворения ЛС считается эквивалентной в случае выполнения следующих условий:

- значение фактора сходимости f_2 находится в интервале от 50 до 100;
- величина относительного стандартного отклонения (RSD) для среднего значения для первой временной точки не превышает 20%; для остальных точек – 10%.

Результаты

Исследование проводилось в трех средах растворения, моделирующих основные разделы ЖКТ, в которых происходит распада, высвобождение и абсорбция активного ингредиента (среды со значениями pH 1,2; 4,5; 6,8). Временные точки отбора проб – 5, 10, 15, 20 и 30 мин выбирались таким образом, чтобы полностью описать профиль растворения исследуемых препаратов с выходом на полное высвобождение (плато).

Результаты высвобождения *in vitro* моксонидина из исследуемых препаратов представлены в табл. 1, а также на рис. 1-3.

В среде растворения с pH 1,2 для референтного препарата и всех исследуемых препаратов через 15 мин в раствор перешло более 85% моксонидина, профили растворения признаны сопоставимыми без расчета фактора сходимости f_2 .

Для среды растворения с pH 4,5 профили растворения исследуемых препаратов №2 и 3 признаны сопоставимыми референтному препарату без расчета фактора сходимости f_2 . Для препаратов №1 и 4 показаны статистически значимые различия результатов для временной точки 15 мин, что говорит о несопоставимости их кривых высвобождения референтному

Table 1. The results of the *in vitro* release of moxonidine (0.4 mg; film-coated tablets) from the studied drugs in various dissolution media

Таблица 1. Результаты высвобождения *in vitro* моксонидина (0,4 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой) из исследуемых препаратов в различных средах растворения

Время отбора проб	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин
0,1 М раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2					
Референтный препарат					
Среднее, %	82,61	93,86	94,43	94,34	93,56
RSD, %	5,43	2,66	1,40	1,06	1,27
Исследуемый препарат №1					
Среднее, %	68,13	82,16	90,71	88,63	87,75
RSD, %	13,92	7,73	4,08	2,33	2,43
Исследуемый препарат №2					
Среднее, %	87,34	92,69	92,93	93,35	95,47
RSD, %	6,35	3,31	3,01	2,91	4,36
Исследуемый препарат №3					
Среднее, %	99,46	99,68	100,07	99,06	99,15
RSD, %	2,58	1,50	1,75	0,63	1,52
Исследуемый препарат №4					
Среднее, %	92,21	93,20	93,92	92,68	92,36
RSD, %	2,77	2,04	1,85	2,49	1,50
ацетатный буферный раствор pH 4,5					
Референтный препарат					
Среднее, %	50,33	88,24	92,33	90,21	89,26
RSD, %	18,97	5,74	2,62	1,09	1,50
Исследуемый препарат №1					
Среднее, %	17,69	24,96	61,88	84,57	90,37
RSD, %	18,25	9,99	15,61	5,02	2,89
Исследуемый препарат №2					
Среднее, %	26,86	83,38	89,81	91,72	91,85
RSD, %	16,39	6,45	3,13	1,37	2,03
Исследуемый препарат №3					
Среднее, %	93,02	93,99	90,36	91,60	88,61
RSD, %	2,49	2,51	3,05	3,35	3,44
Исследуемый препарат №4					
Среднее, %	22,45	71,33	84,17	83,87	83,08
RSD, %	19,27	9,74	2,21	2,54	2,29
фосфатный буферный раствор pH 6,8					
Референтный препарат					
Среднее, %	60,51	76,86	82,97	84,84	84,65
RSD, %	18,24	9,85	6,14	1,34	2,19
Исследуемый препарат №1					
Среднее, %	13,21	43,61	78,45	86,46	87,05
RSD, %	19,89	9,90	8,21	3,46	1,51
Исследуемый препарат №2					
Среднее, %	60,77	90,75	91,49	91,05	90,00
RSD, %	18,77	4,23	3,55	3,09	3,45
Исследуемый препарат №3					
Среднее, %	87,30	88,01	87,21	87,11	87,04
RSD, %	2,21	1,39	0,85	1,38	1,97
Исследуемый препарат №4					
Среднее, %	27,47	79,21	83,64	82,43	86,56
RSD, %	19,65	6,49	1,43	2,68	0,99
RSD – величина относительного стандартного отклонения					

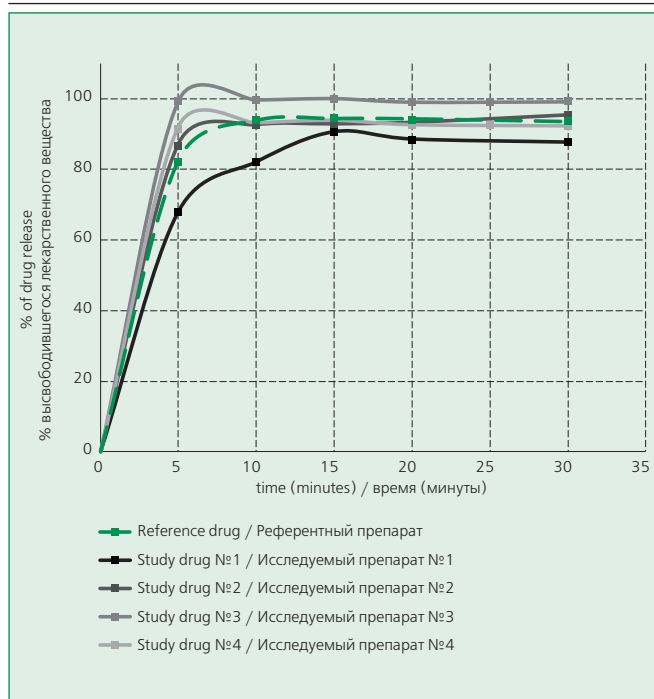


Figure 1. Averaged dissolution profiles of different drugs of moxonidine (0.4 mg; film-coated tablets) in 0.1 M solution of hydrochloric acid pH 1.2

Рисунок 1. Усредненные профили растворения лекарственных средств с МНН моксонидин (0,4 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1,2

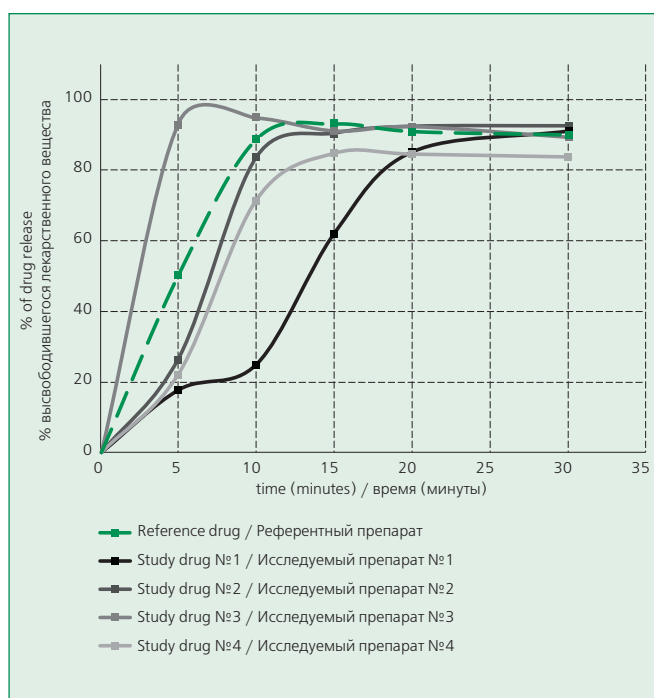


Figure 2. Averaged dissolution profiles of different drugs of moxonidine in acetate buffer solution pH 4.5

Рисунок 2. Усредненные профили растворения лекарственных средств с МНН моксонидин в ацетатном буферном растворе pH 4,5

препарату. Факторы сходимости f_2 составили 17,52 и 35,30, соответственно (<50).

Для среды растворения с pH 6,8 факторы сходимости f_2 для исследуемых препаратов №1,2,3 и 4 составили 23,8; 49,8; 38,6; 35,9 (<50), соответственно, что говорит о несопоставимости их кривых высвобождения референтному препарату.

Полученные результаты высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов по отношению к референтному препарату представлены в табл. 2.

В целом, полученные данные свидетельствуют о несопоставимости *in vitro* кинетики растворения исследуемых препаратов референтному препарату (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,4 мг).

Обсуждение

Мы провели первое исследование кинетики растворения различных воспроизведенных лекарственных препаратов моксонидина в сравнении с референтным лекарственным препаратом Физиотенз®.

Моксонидин является агонистом имидазолиновых рецепторов, основным антигипертензивным механизмом действия которого является снижение активности симпатической нервной системы. Ранние исследования показали возможности моксонидина за счет фармакологического влияния на периферические имидазолиновые рецепторы повышать чувствитель-

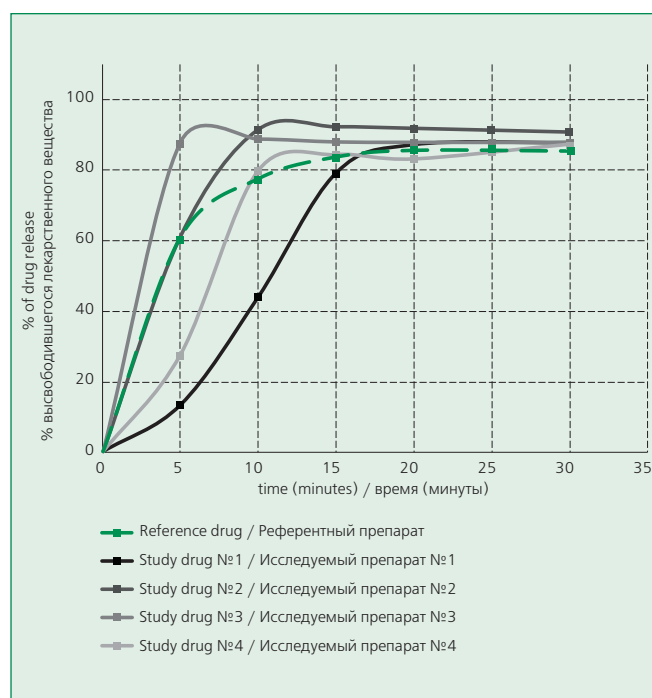


Figure 3. Averaged dissolution profiles of different drugs of moxonidine in phosphate buffer solution pH 6.8

Рисунок 3. Усредненные профили растворения лекарственных средств с МНН моксонидин в фосфатном буферном растворе pH 6,8

Table 2. Total results on the assessment of the comparability of the release curves for moxonidine from the studied drugs relative to the reference drug Physiotens®

Таблица 2. Обобщенные результаты по оценке сопоставимости кривых высвобождения моксонидина из исследуемых лекарственных препаратов по отношению к референтному препарату Физиотенз®

Среда растворения	Референтный препарат / Исследуемый препарат №1	Референтный препарат / Исследуемый препарат №2	Референтный препарат / Исследуемый препарат №3	Референтный препарат / Исследуемый препарат №4
pH 1,2	Сопоставимы без расчета фактора сходимости (более 85 % за 15 мин)			
pH 4,5	$f_2=17,5$ несопоставимы	Сопоставимы без расчета фактора сходимости (более 85 % за 15 мин)		$f_2=35,3$ несопоставимы
pH 6,8	$f_2=23,8$ несопоставимы	$f_2=49,8$ несопоставимы	$f_2=38,6$ несопоставимы	$f_2=35,9$ несопоставимы

ность тканей к инсулину и улучшать утилизацию глюкозы у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа [11-13].

Согласно современным рекомендациям ESC 2018, препараты из группы имидазолиновых рецепторов рассматриваются как *хорошее дополнение к армamentарию основных лекарственных антигипертензивных средств* [3]. Важно подчеркнуть, что в терапевтических дозах моксонидин вызывает дозозависимое снижение уровня АД без развития синдрома отмены и серьезных побочных эффектов. Препарат снижает уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона, что способствует эффективному выведению из организма натрия и воды, тем самым усиливая гипотензивное действие [11].

На основании предыдущих регистрационных исследований моксонидин имеет известные параметры фармакокинетики ($T_{max}=1$ ч, $C_{max}=1,3-2,0$ мг/л, $T_{1/2}=2,5$ ч для моксонидина и 5 ч для его метаболита) [14]. Локальные воспроизведенные препараты имеют сходные основные фармакокинетические показатели и считаются биоэквивалентными.

Как показало исследование AVES применение референтного препарата моксонидина (Физиотенз®) приводило к планомерному и эффективному снижению АД у пациентов с неосложненным ГК. При этом авторы не наблюдали эффекта «рикошета» и повторных повышений АД в течение последующих 12 ч [6,7].

На основании этих данных моксонидин был включен в Стандарт оказания скорой медицинской помощи при АГ, и в настоящее время входит в состав укладки выездных бригад скорой медицинской помощи [15]. В то же время существует очевидный недостаток данных о клинической эффективности воспроизведенных аналогов моксонидина при неотложных состояниях.

Недавнее исследование, проведенное В.В. Руксиним и соавт., показало отличия в скорости наступления и выраженности антигипертензивного действия референтного препарата в сравнении с воспроизведенными аналогами [5]. Снижение АД и купирование ГК при

приеме референтного препарата достигалось быстрее – через 30 мин у 91 % пациентов с симпатикотонией, в то время как после приема одного из воспроизведенных препаратов через 30 мин уровень АД снизился лишь у 64% пациентов [5].

Несмотря на доказанную биоэквивалентность воспроизведенных аналогов, в нашем исследовании мы наблюдали *in vitro* отличия кинетики растворения различных препаратов моксонидина: ни один из исследуемых образцов не был полностью сопоставим во всех средах. Более всего примечательны отличия в средах pH=6,8 и pH=4,5 на временных точках 5 и 10 мин, при которых образцы моксонидина имели либо более «быструю» кинетику (исследуемые препараты №2 и №3), либо более «медленную» (исследуемые препараты №1 и №4).

Наблюдаемые нами различия могут быть объяснены различным составом препаратов моксонидина, а именно – отличиями во вспомогательных компонентах.

В то же время уменьшение АД при лечении неосложненного ГК должно происходить постепенно и не должно превышать 25% от начального уровня за первые 30 мин [6,7]. Исследование AVES показало, что применение оригинального препарата моксонидина приводило к постепенному снижению АД, что является обязательным условием безопасного лечения неосложненного ГК.

По нашему мнению результаты этого фармацевтического исследования ставят вопрос о возможности экстраполяции результатов клинических исследований, полученных при применении референтного препарата Физиотенз®, на воспроизведенные аналоги. Мы наблюдали отличия в кинетике растворения дженерических препаратов моксонидина, поэтому считаем, что воспроизводимость клинических эффектов различных препаратов нуждается в дополнительном изучении. Существует потребность в проведении дополнительных клинических исследований для подтверждения терапевтической эквивалентности различных воспроизведенных препаратов моксонидина.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о несопоставимости *in vitro* кинетики растворения исследуемых препаратов моксонидина референтному препарату Физиотенз® в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,4 мг.

Причиной таких отличий могут быть особенности технологии производства воспроизведенных аналогов и параметры вспомогательных компонентов препаратов.

Конфликт интересов. Исследование проводилось при спонсорской поддержке ООО «Эбботт». Все процедуры исследования и тест кинетики растворения

проводились независимо от компании Эбботт. Сотрудники медицинского отдела Эбботт имели возможность ознакомиться с текстом публикации и оставить свои предложения, однако все финальные решения по тексту приняты только авторами публикации.

Disclosures. The study was performed with the sponsorship of Abbott company. All study procedures and dissolution kinetics test were performed independently of Abbott company. The staff of the medical department of Abbott company had the opportunity to get acquainted with the text of the publication and leave their suggestions, but all final decisions on the text were made only by the authors of the publication.

References / Литература

1. Foronzaufar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiia*. 2014;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;10:4-12].
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Ruksin V.V., Grishin O.V. Emergency care for high blood pressure, not life-threatening. *Kardiologiia*. 2011;2:45-51 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;2:45-51].
5. Ruksin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the efficacy of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015;2:8-12 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные Гипертензии*. 2015;2:8-12].
6. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. A randomized, multicenter, controversial study of the efficacy of moxonidine in patients with uncomplicated hypertensive crisis (ABEC, AVES). *Arterial Hypertension*. 2011;4:316-24 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная Гипертензия*. 2011;4:316-24].
7. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. et al. Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis. *Systemic Hypertension*. 2013;1:41-7 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и соавт. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза. *Системные Гипертензии*. 2013;1:41-7].
8. Plavunov N.F., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Ambulance for acute increase in blood pressure. IX All-Russian Forum "Issues of Urgent Cardiology 2016". November 23-25, 2016; Moscow (In Russ.) [Плавун Н.Ф., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Скорая медицинская помощь при остром повышении артериального давления. IX Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2016». 23-25 ноября 2016, Москва].
9. Guidelines for the examination of medicines. Volume III. Moscow: POLYGRAFPLYUS; 2014 (In Russ.) [Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: ПОЛИГРАФПЛИУС; 2014].
10. Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union. Approved by the Resolution of the Council of the Eurasian Economic Commission No 85 of Nov 3, 2016 [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/456026107>. (In Russ.) [Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. 03.11.2016. №85. [цитировано 10.12.2018] Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/456026107/>].
11. Sanjuliani A.E., Genelhu de Abreu V., Uelers Braga J., Francischetti E.A. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol*. 2004;7:19-25.
12. Shlyakhto E., Almazov V.A., Chazova I. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8:456-65. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
13. Chazova I.E., Schlaich M.P. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541-689. doi:10.1155/2013/541689.
14. Instructions for use of the drug for medical use Physiote® [cited by Dec 10, 2018]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a45421af-fbb8-4a11-83b8-b0ad6a18c63e&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Физиотенз® [цитировано 10.12.2018]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a45421af-fbb8-4a11-83b8-b0ad6a18c63e&t=].
15. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 5, 2016 No. 470n "On approval of the standard of emergency medical care for hypertension" [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии» [цитировано 10.12.2018]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/>].

About the Authors:

Galina V. Ramenskaya – D.Sc.Pharm., Prof., Head of Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev, Sechenov University

Igor E. Shokhin – D.Sc.Pharm., General Director, Center of Pharmaceutical Analytics

Nadezhda I. Gaponova – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Vasil R. Abdrakhmanov – MD, PhD, Professor, Chair of Emergency Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Раменская Галина Владиславовна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П.Арзамасцева, Сеченовский Университет

Шохин Игорь Евгеньевич – д.фарм.н., генеральный директор, Центр фармацевтической аналитики

Гапонова Надежда Ильинична – д.м.н., профессор, кафедра скорой медицинской помощи, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Абдрахманов Васил Рауфович – д.м.н., профессор, кафедра скорой медицинской помощи, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

АЛЕКСАНДРУ ДМИТРИЕВИЧУ ДЕЕВУ – 75 ЛЕТ

9 ноября 2018 г. руководителю лаборатории биостатистики Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Александру Дмитриевичу Дееву исполнилось 75 лет

Александр Дмитриевич Деев окончил механико-математический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова в 1965 г. по специальности «математика», после чего был оставлен в аспирантуре при кафедре теории вероятностей математической статистики, которую окончил в 1968 г. Под руководством академика А.Н. Колмогорова и профессора Ю. Н. Благовещенского в 1971 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук на тему «Представление некоторых статистик дискриминантного анализа и асимптотические разложения их распределений, когда размер выборки сравним с размерностью пространства признаков». Результаты работы позволили по-новому смотреть на отбор информативных признаков в задачах распознавания образов и классификации, в частности, при медицинской диагностике и прогнозировании. С октября 1973 г. Александр Дмитриевич работает в области эпидемиологии и профилактики хронических неинфекционных заболеваний – сначала старшим научным сотрудником, а затем руководителем лаборатории статистических методов НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР, задачей которой была организация, проведение и статистический анализ данных массовых эпидемиологических и профилактических программ. А.Д. Деев возглавил подобную лабораторию и во вновь созданном в 1976 г. Кардиологическом научном центре АМН СССР. Затем он возглавляет лабораторию биостатистики в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, сейчас – Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (НМИЦПМ), которой руководит и по настоящее время. А. Д. Деев является крупнейшим специалистом в области многомерного статистического анализа, обработки и анализа данных популяционных эпидемиологических и профилактических программ и статистического моделирования и прогноза. Неоценимым было его участие во все-союзных и международных популяционных исследованиях (липидные клиники, ювенильная артериальная гипертензия, профилактика ИБС и атеросклероза на базе территориальных поликлиник и в промышленных предприятиях, МОНИКА, ЭРИКА, INTERHEALTH, INTERSALT и многих других). Он много лет являлся консультантом ВОЗ. Его репутация в области



статистики безупречна, и, если говорят, что в исследовании участвовал А. Д. Деев, или что он анализировал данные, то сомнений в достоверности результатов не возникает. Важную часть его работы составляют консультации и участие в планировании исследований с самого начала, что помогает избежать многих ошибок.

Последние годы Александр Дмитриевич занимается анализом данных, полученных в крупном российском много-центровом исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации». Большинство публикаций и докладов по результатам этого исследования, в том числе зарубежных, стали возможными благодаря профессионализму А.Д. Деева. Сегодня у него один из самых высоких индексов цитирования в международных базах данных среди российских авторов, публикующих статьи в биомедицинских изданиях.

Александр Дмитриевич широко образован, он не только большой ученый, но и общительный и неунывающий человек, надежный друг и хороший товарищ.

Коллеги и редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляют Александра Дмитриевича с юбилеем и от всего сердца желают ему здоровья и успехов.

Поступила 03.12.2018
Принята в печать: 07.12.2018

Ситуация с валсартаном – комментарий С.А. Бойцова, главного внештатного специалиста-кардиолога Минздрава России по Центральному, Уральскому, Сибирскому и Дальневосточному федеральным округам



Уважаемые Коллеги!

В июле 2018 г. Росздравнадзор официально заявил об отзыве с рынка ряда лекарственных препаратов, в состав которых входила активная фармацевтическая субстанция «валсартан» от производителя «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко. Лтд», Китай. Данная мера была вызвана обнаружением в валсартане указанного производства примеси N-нитрозодиметиламина (NDMA). Данное ограничение не распространяется на валсартан других производителей, использование которого не несет потенциального риска. Это означает, что пациенты, принимающие валсартан, могут продолжать необходимую терапию. Для того, чтобы врачи и пациенты были уверены, что препарат, содержащий валсартан, который они назначают/используют, не подлежит изъятию, Росздравнадзор предоставляет возможность уточнить разрешенность препаратов валсартана в открытом доступе на сайте <http://www.roszdravnadzor.ru/services/lsearch>.

Данная ситуация была широко освещена в целом ряде средств массовой информации (СМИ), причем, не всегда корректно. В свою очередь, искажение информации может привести к ухудшению качества жизни наших пациентов, нежелательным последствиям и даже стать причиной фатальных исходов. Все это заставляет срочно дать профессиональную оценку происходящему. Опираясь только фактами, коротко обобщим информацию о валсартане:

1. Валсартан является одним из самых изученных блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). За последние годы были проведены клинические исследования с участием более 100 тысяч пациентов, которые продемонстрировали эффективность молекулы. Особую значимость имеют исследования по доказательству влияния валсартана на выживаемость пациентов с такими распространенными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность. В частности речь идет о таких крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях, как VALUE, Val-HeFT, VALIANT, NAVIGATOR.

2. Среди всех БРА только у валсартана в перечне официальных показаний зарегистрированы не только «артериальная гипертензия» и «хроническая сердечная недостаточность», но и «снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики». В Российской Федерации (РФ) эта молекула прочно вошла в рутинные рекомендации для огромного числа пациентов, определяя стабильность их состояния и прогноз выживаемости.

3. В настоящий момент существует большой выбор фиксированных комбинаций на основе валсартана (с диуретиком и с амлодипином) в разных дозах, благодаря чему клиницист

имеет возможность подобрать оптимальную терапию для каждого конкретного пациента. При этом отказ от терапии фиксированной комбинацией в большей степени может негативно повлиять на прогноз пациентов и повлечь за собой критические последствия, такие как инфаркт миокарда и инсульт. Поэтому лечащим врачам так важно обратить внимание пациентов на необходимость дальнейшего приема валсартана и его комбинаций, которые были назначены ранее.

4. В свою очередь Росздравнадзор также информирует пациентов о том, «что не следует прекращать принимать лекарство с валсартаном без консультации с врачом или фармацевтом», и обращает внимание, что «в обращении на территории РФ находится достаточное количество лекарственных препаратов, произведенных с использованием субстанции «валсартан» других производителей».

5. В настоящее время в аптеках доступны препараты, при производстве которых не используется активная фармацевтическая субстанция «валсартан» производителя «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко. Лтд». По данным Росздравнадзора и Государственного реестра лекарственных средств к таким препаратам относятся препараты компаний «Новартис Фарма АГ» (Диован, Ко-Диован, Эксфорж, Ко-Эксфорж), «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» (Юперии), «КРКА, д.д., Ново Место» и ООО «КРКА РУС» (Вальсакор, Вальсакор Н, Вамлосет, Ко-Вамлосет).

Некорректная информация, распространяемая некоторыми СМИ, привела к нагнетанию тревоги среди пациентов, поскольку некоторые из них посчитали опасным использование любых препаратов, содержащих валсартан. Врачи должны хорошо понимать суть сложившейся ситуации, в том числе, угрозу жизни и здоровью пациентов, прекративших медикаментозную терапию, и, используя свой авторитет, объяснять важность продолжения лечения валсартаном и его комбинациями, не вызывающими сомнения в плане безопасности.

В сложившейся ситуации профессиональным долгом врача должно стать корректное и аргументированное донесение до пациентов истинного состояния проблемы, поскольку от этого зависит их здоровье и жизнь.

Источники информации:

- <http://www.roszdravnadzor.ru/news/14538>
- <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%92%d0%b0%d0%bb%d1%81%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%b0%d0%bd&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1@type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
- <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/10/17/1539794804.61052-1-17367.pdf>
- <https://www.krka.biz/ru/media-tsentr/novosti/valsartan-ghruppy-kompanii-krka-nie-nbsp-sodierzhit-ndma-i-nbsp-ostaietsia-dostupnym-na-nbsp-rynkie-biez-kakikh-libo-oghranichenii/11325/>

Ссылка для цитирования: <https://cardioweb.ru/news/item/1355-situatsiya-s-valsartanam-kommentarii-s-a-bojtsova-glavnogo-vneshtatnogo-spetsialista-kardiologa-minzdrava-rossii-tsfo-ufo-sfo-dfo>.

Профессор С.А. Шальнова получила премию Scopus Awards Russia 2018 как один из наиболее цитируемых ученых Российской Федерации в категории «Здравоохранение»

Руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Научного медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, д.м.н., профессор С.А. Шальнова включена в список ученых-победителей международной премии Scopus Awards Russia 2018. Авторитетное жюри признало Светлану Анатольевну одним из наиболее цитируемых ученых в категории «Здравоохранение». Торжественная церемония вручения премии состоялась 8 ноября 2018 г. в Москве.



Отбор победителей проводился по таким критериям, как количество публикаций автора, проиндексированных в базе данных SCOPUS за 2015-2018 гг. в выбранной предметной области, среднее количество цитирований на публикацию, и взвешенный по области знаний индекс цитирования (FWCI) для указанных публикаций. Для определения лидера учитывались достижения автора по каждому из трех критериев.

Международная премия Scopus Awards – объективный показатель достижений ученых. Вклад отдельного автора в развитие национальной науки измеряется количеством опубликованных научных статей и их цитированием в журналах международного уровня и исключает субъективную оценку.

Количество опубликованных статей индексируется с помощью базы данных SCOPUS – крупнейшей в мире

мультидисциплинарной реферативной базы, в которой содержится более 23000 наименований научно-технических и медицинских журналов от 5000 международных издательств, включая и российские издания.

Премия Scopus Awards впервые была вручена в Китае в 2004 г., и с тех пор премии самым публикуемым и цитируемым авторам вручаются в Латинской Америке, Азии, Европе и России.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии сердечно поздравляет Светлану Анатольевну с заслуженным присуждением международной премии Scopus Awards и желает ей дальнейших успехов в научно-исследовательской работе и новых интересных публикаций.

VIII Международный форум кардиологов и терапевтов

27-29 марта 2019, Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 27-29 марта 2019 г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук (Ленинский проспект, 32А)

Тематика форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии

- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов. По традиции в рамках форума будет организован симпозиум молодых ученых, в котором могут принять участие лица в возрасте до 35 лет. Научная программа будет размещена на официальном сайте за 1 месяц до начала мероприятия.

Полная информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов доступна на официальном сайте форума www.cardioprogress.ru

Опубликованы результаты исследований COMMANDER HF и MARINER, в которых изучался ривароксабан

Пресс-релиз компании Байер

Received / Поступила: 08.10.2018

Accepted / Принята в печать: 16.10.2018

На конгрессе Европейского общества кардиологов (ЕОК) в Мюнхене (Германия) компания Bayer AG и ее партнер по разработкам Janssen Research & Development представили новые данные двух исследований ингибитора Ха фактора ривароксабана (Ксарелто®).

Исследование COMMANDER HF представляет собой международное проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное двойное слепое клиническое исследование III фазы в параллельных группах. Целью исследования была оценка использования ривароксабана в снижении риска развития осложнений и смертельных исходов у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности и характеризующихся наличием сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС).

В исследовании приняли участие 5025 пациентов с ИБС из 32 стран, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности, и которые уже проходили соответствующее лечение сердечной недостаточности и ИБС.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут или плацебо. Ривароксабан и плацебо применялись вместе со стандартной терапией сердечной недостаточности и ИБС (которая была назначена лечащим врачом).

Компонентами основной конечной точки оценки эффективности были смерть от любой причины, инфаркт миокарда и инсульт. У пациентов, получавших ривароксабан, частота указанных событий составила 13,44 (на 100 пациентов в год) по сравнению с 14,27 среди пациентов, получавших плацебо. При этом статистически значимая разница между популяциями пациентов отсутствовала (отношение рисков (ОР) 0,94; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,84-1,05). В группе пациентов, принимавших ривароксабан, отмечалось снижение количества ишемических событий, таких как инфаркт миокарда и инсульт, по сравнению с группой плацебо – относительное снижение риска 17% (ОР 0,83; 95%ДИ 0,63-1,08) и 34% (ОР 0,66; 95%ДИ 0,47-0,95), соответственно, однако эта разница не была статистически значимой.

К основной конечной точке безопасности относились кровотечения, ставшие причиной смерти пациента, или кровотечения, которые могли привести к устойчивой утрате трудоспособности. Показатели ривароксабана по этому параметру были сопоставимы с плацебо (ОР 0,80; 95%ДИ 0,43-1,49).

Исследование MARINER является двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием III фазы для оценки эффективности и безопасности применения ривароксабана в течение 45 дней после выписки из стационара в профилактике венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с острыми соматическими заболеваниями и риском ВТЭО.

В исследовании оценивались данные 12024 пациентов в возрасте ≥ 40 лет из 36 стран, которые были госпитализированы за 3-10 дней до рандомизации. В исследование включались пациенты с повышенным риском развития ВТЭО, госпитализированные по поводу сердечной недостаточности, острой респираторной недостаточности или обострением хронической обструктивной болезни легких, острого ишемического инсульта, острого инфекционного или воспалительного заболевания, включая ревматизм.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы терапии ривароксабаном 10 мг 1 р/сут (при клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин) или плацебо; пациенты, рандомизированные для получения ривароксабана с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин получали ривароксабан 7,5 мг 1 р/сут.

Основная конечная точка эффективности (ВТЭО с клиническими проявлениями и связанная с ВТЭО смерть) отмечалась у получавших ривароксабан пациентов с частотой 0,83% по сравнению с 1,10% в группе плацебо. Снижение относительного риска на 24% (ОР 0,76; 95%ДИ 0,52-1,09) не достигло статистической значимости.

При этом было зарегистрировано номинально значимое снижение на 56% частоты развития ВТЭО с клиническими проявлениями у пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (ОР 0,44; 95%ДИ 0,22-0,89). Частота связанных с ВТЭО случаев смерти была ниже в группе ривароксабана, но различия с группой плацебо не достигли статистической значимости.

Частота развития клинически значимых кровотечений, включенных в конечную точку безопасности, была в целом низкой в обеих группах лечения и существенно не отличалась между ними (0,28% по сравнению с 0,15%, ОР 1,88; 95%ДИ 0,84-4,23).

«Представленные на конгрессе ЕОК 2018 данные дают дополнительную информацию о ведении пациентов с риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Мы намерены продолжать изучение ривароксабана в этой популяции, обладающей своими особенностями, среди пациентов, возможности лечения которых ограничены», – заявил д-р Йорг Меллер, член исполнительного комитета дивизиона Фармасьютикалс компании Bayer, глава отдела разработок. «Ривароксабан имеет наиболее широкую программу клинических исследований среди всех прямых пероральных антикоагулянтов, и мы продолжаем испытания, чтобы определить, для лечения каких пациентов ривароксабан может применяться с наибольшей пользой».

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2018 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В. — Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США — 1, 4
- Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. — Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной рутинной практики: результаты исследования ЛИДЕР — 1, 12
- Решетько О.В., Соколов А.В., Рыкалина Е.Б., Фурман Н.В. — Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009-2010 и 2014-2015 гг. — 1, 21
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. — Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка — 1, 27
- Поветкин С.В., Лунева Ю.В. — Изучение клинической эффективности оригинального и дженерического препаратов ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (пилотное исследование) — 1, 34
- Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Якусевич В.В., Якусевич В.В., Гомова Т.А., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Бичурина М.А., Мацкевич Л.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Деев А.Д., Драпкина О.М., Бойцов С.А. — Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА) — 1, 40
- Мирзаев К.Б., Конова О.Д., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Андреев Д.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А. — Влияние аллельного варианта CYP4F2*3 на антиагрегантное действие клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом — 1, 47
- Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Драпкина О.М. — Частота возникновения ишемических микроочагов в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий — 1, 53
- Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. — Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий — 1, 58
- Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. — Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году — 2, 156
- Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. — Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией — 2, 167
- Ледяхова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. — Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности — 2, 176
- Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Дружинина Н.А., Писарев М.В. — Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме — 2, 184
- Салямова Л.И., Фадеева С.С., Голубева А.В., Томашевская Ю.А., Олейников В.Э. — Мониторинг эффективности и безопасности высоких доз аторвастатина при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST — 2, 190
- Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. — Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий — 2, 197
- Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М. — Единичные и множественные ишемические микроочаги в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий — 2, 204
- Кобалава Ж.Д., Виллелевальде С.В., Мерай И.А., Школьников Е.Э., Лукина О.И. — Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса — 2, 210
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. — Влияние длительной антигипертензивной терапии на показатели центрального аортального давления и висцерального ожирения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа — 2, 217
- Шальнова С.А., Вилков В.Г., Капустина А.В., Деев А.Д. — Частота сердечных сокращений в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе США — 3, 312
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. — Кардиопротективные свойства лизиноприла: новые возможности — 3, 319
- Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. — Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутривенного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — 3, 324
- Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. — Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп — 3, 330
- Булаева Ю.В., Наумова Е.А., Семенова О.Н. — Исследование приверженности к лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и кардиологического отделения университетской клиники г. Саратова — 3, 337
- Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Брагина Г.И., Писарев М.В. — Связь нарушений электрической активности эритроцитов с дислипидемией при метаболическом синдроме — 3, 344
- Концевая А.В., Бейтс К., Горячкин Е.А., Боброва Н., Сыромятникова Л.И., Попова Ю.В., Платонов Д.Ю., Осипова И.В., Недбайкин А.М., Молородова Т.Н., Миролюбова О.А., Крючков Д.В., Хаишева Л.А., Галявич А.С., Франц М.В., Ефанов А.Ю., Дуляков Д.В., Драпкина О.М., Леон Д., МакКи М. — Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования — 4, 474
- Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Никулин Д.А., Семенчуков А.А., Мариловцева О.В., Третьякова С.С., Лебедева И.И., Максимов В.Н. — Роль однонуклеотидного полиморфизма гена CYP17A в развитии инсульта — 4, 488
- Наумов С.А., Карпунина Н.С. — Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае — 4, 494
- Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Яшина Л.П., Нигматулова М.Д., Отделенов В.А., Паюшик С.А. — Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара — 4, 501
- Никулина С.Ю., Чернова А.А., Никулин Д.А., Шульман В.А., Прокопенко С.В., Платунова И.М., Мариловцева О.В., Лебедева И.И., Семенчуков А.А., Яковлева Д.А., Максимов В.Н., Кусаева А.В. — Различия в частоте основных факторов риска у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в Сибирской популяции — 4, 509
- 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 — 5, 636
- 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 — 5, 646
- 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 — 5, 654

- Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. — Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности — 5, 664
- Федорова М.Х., Дошницин В.Л., Чапурных А.В. — Тактика антиаритмической терапии коморбидных больных пожилого и старческого возраста с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий — 5, 670
- 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 — 5, 678
- Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Концевая А.В., Капустина А.В., Дупляков Д.В., Малышева О.Г., Осипова И.В., Петричко Т.А., Кропанин Г.И., Касимов Р.А., Leon D., McKee M. от имени участников исследования «Мониторинг наличия и доступности лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в нескольких регионах Российской Федерации». — Наличие и доступность препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в аптеках шести регионов Российской Федерации — 6, 804
- Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д. — Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей — 6, 816
- Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. — Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности — 6, 826
- Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. — Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертензией 1-2 степени — 6, 831
- Кореннова О.Ю., Подольная С.П., Приходько Е.П., Турушева Е.А., Старинская С.Н., Братишко И.А., Друк И.В. — Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией и очень высоким сердечно-сосудистым риском — 6, 840
- Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. — Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа — 6, 846
- Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А., Самакаев А.С., Шлык С.В. — Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения) — 6, 852
- Переверзева К.Г., Якушин С.С., Припадчева А.Э., Агальцова Н.П. — Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: клинические рекомендации и реальная практика — 6, 858

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Даабуль И.С., Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. — Клиническое наблюдение тромбоза уха левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом — 3, 350
- Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М. — Стентирование сонной артерии у пациента с исходной синусовой брадикардией: описание клинического случая — 3, 356
- Шилова А.С., Гилярова Е.М., Андреев Д.А., Щекочихин Д.Ю., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. — Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики — 3, 361
- Благова О.В., Алиева И.Н., Безруков Е.А., Ипполитов Л.И., Полунин Г.В., Коган Е.А., Седов В.П., Мершина Е.А., Синайцын В.Е., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В., Фомин В.В. — Декомпенсация гипертонического сердца у больного со злокачественной параангиомой мочевого пузыря: этапы диагностики и лечения — 3, 370
- Акашева Д.У., Булгакова Е.С., Явелов И.С., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. — Трудности ведения пациента старческого возраста: особенности подбора антитромботической терапии. Клинический случай — 4, 515

- Атабегашвили М.Р., Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Костина А.Н., Нестеров А.П., Пахарькова Т.Д., Удовиченко А.Е. — Анти тромботическая терапия у пожилого полиморбидного пациента после кровотечения: вызов нашего времени — 4, 524
- 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) — 5, 687
- 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. — Клиническое наблюдение: туберкулезный миокардит в практике врача кардиолога — 5, 691
- Андреянова 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 — 5, 699
- Клейн Г.В., Чуксеев С.Е., Николаев М.А., Тимофеев А.А. — Продолжительная успешная сердечно-легочная реанимация с использованием тромболиза у пациента с острым коронарным синдромом — 6, 864

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

- Бакулин И.Г., Сайганов С.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Лапинский И.В. — Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: индивидуальный подход — 1, 65
- Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. — Нефропротективные эффекты лизиноприла в терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением — 2, 223
- Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задонченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. — Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких — 3, 379
- Чистякова М.В., Говорин А.В. — Особенности поражения сердца у больных вирусным циррозом печени — 3, 387
- Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. — Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред? — 4, 529
- Чистякова М.В., Говорин А.В., Кушнаренко Н.Н. — Некоторые морфо-функциональные изменения левых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени — 4, 537
- 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 — 5, 703
- 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 псориазическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа — 5, 711
- Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Кириллова И.Г., Попкова Т.В. — Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть II): трудности диагностики — 6, 870

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Суворова Е.И., Шальнова С.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Баланова Ю.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ — Ассоциация использования ресурсов системы здравоохранения и временной нетрудоспособности с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования — 1, 70
- Сергиенко И.В., Аншелес А.А. — Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в российской популяции на примере Москвы и Московской области — 1, 77
- Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. — Что знают пациенты с фибрилляцией предсердий о профилактике инсульта и системных эмболий? Данные регистра ПРИМА-ТЕРРА — 2, 229
- Перепеч Н.Б., Трегубов А.В. — Приверженность врачей рекомендациям по применению антиагрегантов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний — 2, 235

- Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О. — Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование) — 2, 244
- Соболева М.С., Лоскутова Е.Е. — Анализ различий в предпочтениях специалистов при назначении антигипертензивных препаратов в четырех субъектах Дальневосточного федерального округа — 2, 252
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б., Карпов О.И., Драпкина О.М. — Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации — 3, 393
- Поветкин С.В., Левашова О.В., Гикавый В.И., Бачинский Н.Г., Подгурски Л.А., Цуркан Л.М. — Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антигипертензивных препаратов в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева — 3, 402
- Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Иванова Е.И., Пугоева Х.С. — Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин — 4, 543
- Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. — Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции — 4, 552
- 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 — 5, 716
- 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 — 5, 725
- Польшакова И.Л., Поветкин С.В. — Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП — 5, 733
- Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Бойцов С.А. — Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН — 6, 879

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Сичинава Д.П., Евдаков В.А., Марцевич С.Ю. — Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3 — 1, 88
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Фокина А.В., Даниэльс Е.В., Деев А.Д. — Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению — 2, 260
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Лерман О.В., Гайсенок О.В., Гомова Т.А., Ежов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Чесникова А.И., Добрынина Н.В., Якушин С.С. — Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ) — 3, 408
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Комкова Н.А., Дмитриева Н.А., Драпкина О.М. — Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии — 4, 558
- Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П., Калайджян 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» — 5, 741

Марцевич С.Ю. — Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и риск развития рака легких — новые научные данные или очередной пример «псевдодоказательной» медицины? — 6, 887

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Благодатских С.В., Лерман О.В., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Пучиньян Н.Ф. от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ. — Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ) — 6, 891

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. — Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца — 1, 94
- Шукуров Ф.Б., Чигидинова Д.С., Булгакова Е.С., Руденко Б.А., Творогова Т.В., Шаноян А.С., Драпкина О.М. — Лечение окклюзии внутренней сонной артерии с использованием проксимальной системы церебральной протекции и ее влияние на динамику артериального давления. Клинический случай — 2, 266
- Белялов Ф.И. — Подходы к персонализированной терапии — 3, 418
- Драпкина О.М., Ширококих О.Е. — Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома — 4, 567
- Загоруйко А.И., Колосов Р.В., Сидельников А.В., Колединский А.Г. — Сочетанное эндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома биорезорбируемыми скаффолдами и ангиопластика у пациента с критической ишемией нижней конечности — гибридное лечение в условиях многопрофильного стационара — 6, 901

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В., Драпкина О.М. — Ответственное самолечение — основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения — 1, 101
- Остроумова О.Д., Копченков И.И., Гусева Т.Ф. — Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением — 1, 111
- Горбунов В.М. — Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT) — 1, 122
- Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. — Новые возможности антитромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением — 2, 272
- Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. — Какие возможности предоставляет прасугрел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом? — 2, 284
- Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. — Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от минимизации расходов к эффективному управлению — 2, 292
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Воеводина Н.Ю., Шаронова С.С. — Возможности применения новой фиксированной комбинации розувастатина и ацетилсалициловой кислоты: фокусные группы пациентов — 3, 425
- Гайсенок О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. — Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика — 3, 434
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Орлова И.Ю., Смолярчук Е.А., Павлова Ю.С. — Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксабана — 3, 441
- Галаутдинов Г.С., Горелкин И.В., Ибрагимов К.Р., Садриев Р.Р. — Первые возникшая фибрилляция предсердий в условиях острого коронарного синдрома. Актуальные вопросы — 3, 451

- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. — Возможности применения ривароксана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики — 4, 575
- Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Бакулин И.Г. — Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 4, 583
- Подзолков В.И., Королева Т.В., Писарев М.В., Кудрявцева М.Г., Затеищикова Д.А. — Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме — 4, 591
- Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. — Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе — 4, 598
- Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. — Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения — 4, 605
- Остроумова О.Д., Черняева М.С., Петрова М.М., Головина О.В. — Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение — 5, 747
- 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 — 5, 757
- Якушин С.С. — Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) — модный термин или новая диагностическая концепция? — 5, 765
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Черняева М.С. — Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года — 5, 774
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. — Антикоагулянтная терапия у «хрупких» пожилых пациентов: современное состояние проблемы — 6, 908
- Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. — Коррекция гиперхолестеринемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: особенности и спорные вопросы — 6, 917
- Карпов Ю.А. — Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES — 6, 922
- Воробьева Н.М. — Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: возможности прасургрела — 6, 935

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Крикунова О.В., Стрюк Р.И. — Эноксапарин в алгоритме ведения пациентов с острым коронарным синдромом — 1, 131
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаваров А.А. — Новые антикоагулянты в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики — 2, 298
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В., Голобородова И.В., Смолярчук Е.А. — Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз — 3, 458
- Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. — Новые клинические аспекты применения эпелерона в клинической практике — 4, 612
- Касимова А.Р., Филиппова А.Ф., Колбин А.С. — Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов — 4, 621
- 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 — 5, 785

- Сумароков А.Б., Бурычкова Л.И., Ломакин Н.В. — Специфические антителы для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях — 6, 944

- Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. — Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии — 6, 951

ФОРУМЫ

- Марцевич С.Ю. — Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов в Мюнхене: научные исследования в помощь практической медицине — 5, 790

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- Сычев Д.А., Лифшиц Г.И. — Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов — 1, 137

ЮБИЛЕИ

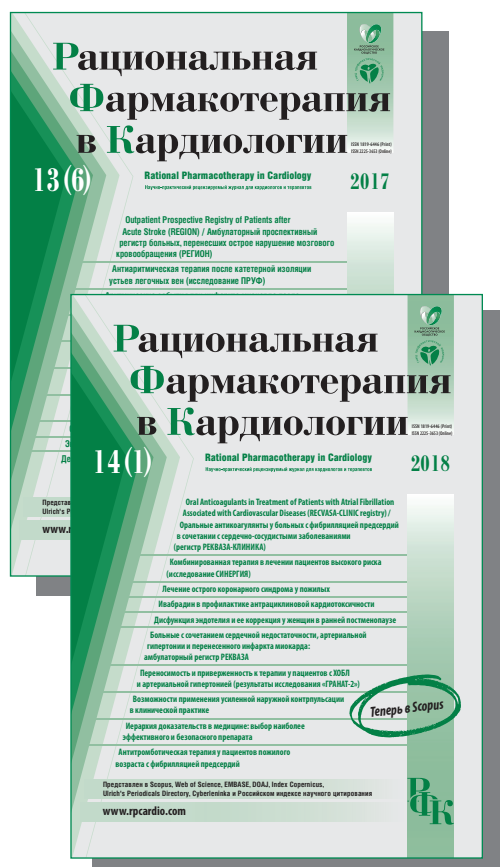
- Академику Юрию Никитичу Беленкову 70 лет — 1, 140
- Поздравляем профессора Анатолия Васильевича Говорина — 1, 143
- Никитин Юрий Петрович: к 90-летию со дня рождения — 4, 629
- 80 лет профессору Ильдусу Анваровичу Латфуллину — 5, 795
- К юбилею Михаила Михайловича Лукьянова — 5, 796
- Александру Дмитриевичу Дееву — 75 лет — 6, 958

НЕКРОЛОГИ

- Николай Алексеевич Мухин (4.12.1936 — 28.01.2018) — 1, 147
- Памяти Ирины Ивановны Чукаевой — 1, 149
- Памяти профессора Павла Яковлевича Довгалева — 5, 798

ИНФОРМАЦИЯ

- Бутина Е.К. — Отчет редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» о работе в 2017 году — 1, 145
- Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 17-19 мая 2018, Москва — 1, 146
- Пресс-релиз компании Байер. — Байер зарегистрировал новое показание для применения ривароксана у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий на территории Европейского Союза и США — 5, 797
- Ситуация с валсартаном — комментарий С.А. Бойцова, главного внештатного специалиста кардиолога Минздрава России ЦФО, УФО, СФО, ДФО — 6, 959
- Профессор С.А. Шальнова получила премию Scopus Awards Russia 2018 как один из наиболее цитируемых ученых Российской Федерации в категории «Здравоохранение» — 6, 960
- Информационное письмо. — VIII Международный форум кардиологов и терапевтов, 27-29 марта 2019, Москва — 6, 961
- Пресс-релиз компании Байер. — Опубликованы результаты исследований COMMANDER HF и MARINER, в которых изучался ривароксан — 6, 962
- Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2018 г. — 6, 963
- Подписка на журнал — 1, 151; 2, 307; 3, 469; 4, 631; 5, 799; 6, 967



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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2019





Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2019 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2019 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка, д. 19, корпус 2, этаж 1, помещение IVБ, комн. 30. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

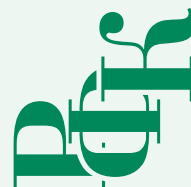
Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки (подробно)



Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Новостат

Кристаллический аторвастатин

С заботой о близких



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ СРОЧНО КУПИРОВАТЬ КРИЗ ИЛИ НАЗНАЧИТЬ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ



Физиотенз для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНЧЕСКИЙ КРИЗ² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³
- РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П N015691/01. **МНН:** моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика: моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность, период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т.ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейно), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л), печеночная недостаточность; беременность. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости -

сти и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска:** по рецепту. *Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 16.01.2018 RUFS181540 / Дата первого использования 12.04.2018

ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: + 7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации: – М., 2013. – 64 с.
2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Одобрена и произведена
в соответствии с
лицензией
Lazár
Lazár
Lazár
Lazár



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ПН-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Антигипертензивный эффект в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алкоголь, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Апофрез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых - пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжки и стопы), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: C09BB04.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



РЕКЛАМА 03/2018

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ